

Compte-rendu

Direction : Direction Règlementation 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 25 septembre 2024 – 9h00-13h00 en visioconférence

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Diabète - Insuline Asparte - Insuline Glargine - Insuline Lispro	Audition et discussion
2	Trouble de la fertilité hommes/ femmes - Follitropine alfa	Audition

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
ABRAMOVICI Francis		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AMOUREUX Thierry		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ASLANGUL Elisabeth		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUMAINE Cécile		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEAU-BRISSONNIERE Olivier		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET SALVETAT Isabelle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JOUBE Sonia		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALQUIN-PAVAN Evelyne		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAZENS Yann		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MILLET Denis		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLYMPIE Alain		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POURRAT Xavier		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VACHER Danielle		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZERAH Lorène		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PREVOST Gaëtan	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THEBAULT Jean-François	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAREYT Julien	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIO Virginie	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COTTA Emilie	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
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	Évaluatrice réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIKITA Blandine	Évaluatrice réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YOLDJIAN Isabelle	Directrice Direction médicale Médicaments 1 (DMM1)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELIGNIVILLE Laure	Cheffe de pôle - Direction des métiers scientifiques (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. Selon les sujets abordés durant cette séance, certains membres du CST ne pourront pas participer aux discussions et délibérations en raison de leurs liens d'intérêts avec les laboratoires concernés.

Le quorum étant atteint (10 membres sont présents et 4 absents excusés), il est procédé à l'ouverture de la séance.

Les situations de conflit d'intérêts suivantes sont signalées :

Dossier	Nom Prénom	Si lien niveau 2
Diabète - Insuline Aspartate - Insuline Glargine - Insuline Lispro	POURRAT Xavier	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Examen des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro

L'ANSM a présenté de manière synthétique aux membres les différentes spécialités disponibles sur le marché français ainsi que les spécificités pouvant exister au sein de chaque groupe biologique similaire et ce, afin de faciliter les échanges quant aux éventuels points d'attention à retenir en cas de substitution au sein de chacun de ces groupes biologiques similaires.

Les insulines asparte sont des insulines d'action rapide, la spécialité NOVORAPID est la spécialité biologique de référence. Actuellement, seule une spécialité biosimilaire est commercialisée en France : INSULINE ASPARTE SANOFI. Ces deux spécialités sont disponibles en flacon, en cartouche et en stylo prérempli.

Les insulines glargine sont des insulines d'action lente, la spécialité LANTUS est la spécialité biologique de référence. Actuellement, seule une spécialité biosimilaire est commercialisée en France : ABASAGLAR. Bien que la spécialité LANTUS soit disponible sous 3 formes pharmaceutiques différentes (en flacon, en cartouche et en stylo prérempli), la spécialité ABASAGLAR est uniquement disponible en cartouche et en stylo prérempli.

Les insulines lispro sont des insulines d'action rapide, la spécialité HUMALOG est la spécialité biologique de référence. Elle est disponible en flacon, en cartouche et en stylo prérempli, A ce jour, aucune spécialité biologique similaire n'est commercialisée en France.

Les éléments suivants ont été soulignés :

- l'autorisation de mise sur le marché des spécialités d'insuline en cartouche prévoit leur administration avec un stylo défini ;
- aucune évaluation de compatibilité des médicaments biologiques similaires d'insuline avec les pompes à insuline actuellement commercialisées n'a été réalisée. En conséquence, aucune information n'est disponible à ce sujet dans les notices des insulines, ni dans les notices des pompes à insuline concernées,
- à ce jour, il n'y a pas eu d'effets indésirables différents rapportés avec les médicaments biologiques similaires,
- il n'existe pas de différence majeure à l'utilisation des différents stylos préremplis d'insuline,
- le risque d'erreur médicamenteuse lié aux insulines est mentionné dans la liste des « Never Events », la liste des incidents graves généralement liés à des erreurs humaines et/ou pratiques, qui ne devraient jamais se produire.

Enfin, concernant les volumes de ventes des spécialités concernées en France :

- la spécialité de référence NOVORAPID est majoritairement vendue par rapport à son biosimilaire INSULINE ASPARTE SANOFI,

- au fil des ans, les ventes de la spécialité de référence LANTUS et celles de son biosimilaire ABASAGLAR tendent à devenir équivalentes.

➤ **Auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro**

Sont auditionnés le Conseil national professionnel d'endocrinologie, de diabétologie et de nutrition ainsi que la Fédération française des diabétiques.

1. Audition du Conseil national professionnel d'Endocrinologie, de Diabétologie et de Nutrition

Trois grands points d'attention sont rappelés concernant la possibilité de substituer des médicaments biologiques similaires d'insuline asparte, d'insuline glargine et d'insuline lispro indiqués en diabétologie.

- La compatibilité entre l'insuline et la pompe à insuline utilisées.

Lorsqu'aucune étude de compatibilité entre les médicaments biologiques similaires et les pompes à insuline n'a été réalisée, les professionnels peuvent être frileux à changer d'insuline. En effet, l'utilisation d'une insuline non compatible avec une pompe peut provoquer des problèmes de cristallisation, d'obstruction de cathéter et ainsi entraîner de graves conséquences pour les patients, telles qu'une acidocétose. Les professionnels de santé souhaiteraient que soient réalisées des études de compatibilité des biosimilaires avec les différentes pompes à insuline.

- L'éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique apportée au patient pour l'utilisation d'un dispositif médical nécessaire à l'administration de son insuline est essentielle. Concernant plus particulièrement la spécialité LANTUS, point d'entrée fréquent dans les traitements par insuline et souvent pour des patients un peu plus âgés, la prescription d'un stylo s'accompagne d'une démonstration de l'utilisation du stylo. Dès lors, si l'éducation du patient se fait avec un type d'insuline et de stylo, le changement de dispositif peut être source de difficultés pour le patient. En cas de substitution par un médicament biologique similaire, il sera nécessaire d'expliquer au patient son nouveau dispositif via une démonstration.

- La formation des pharmaciens.

L'offre d'insuline s'étant considérablement élargie, il apparaît nécessaire de former l'ensemble des pharmaciens sur les différentes insulines et leurs caractéristiques respectives afin d'éviter les erreurs de dispensation notamment lors de périodes de tension/ rupture de stocks.

D'un point de vue purement pharmacocinétique, le représentant du CNP d'Endocrinologie, de Diabétologie et de Nutrition précise qu'il n'identifie pas d'obstacle

à l'utilisation d'un biosimilaire. En France, lors de l'initiation d'une insulinothérapie chez un patient, on utilise essentiellement des stylos. Il existe deux types de stylos mais la majorité des patients utilise des stylos préremplis jetables d'insuline. Les flacons sont quant à eux essentiellement utilisés par des patients traités par pompe à insuline.

Dans ce contexte, il paraît assez difficile de substituer un stylo prérempli d'insuline par un flacon car cela nécessiterait de facto l'utilisation d'une pompe et son remplissage préalable par le patient avec des unités à respecter et donc la nécessité d'une formation de ce dernier en amont. Il est précisé que certaines pompes fonctionnent avec des cartouches préremplies mais qu'en général, les patients remplissent leur réservoir avec des flacons d'insuline.

Discussion avec les membres du CST :

Les différences de concentration entre les insulines peuvent être un frein à la substitution. Une insuline plus concentrée, telle que l'insuline lispro, peut être spécifiquement prescrite pour un patient, souvent en raison de besoins plus importants en insuline ; l'insuline étant plus concentrée, le volume injecté sera deux fois plus petit. Dans un tel cas, utiliser une insuline plus concentrée et donc un volume injecté plus petit présente un intérêt sur le plan de l'équilibre glycémique ; la substitution paraît ainsi difficile, ce d'autant que la cinétique d'absorption de l'insuline peut être potentiellement différente en raison de la différence de volume injecté.

Il est précisé qu'il n'existe que des différences théoriques entre les différents stylos préremplis d'insuline. Néanmoins, le représentant du CNP d'Endocrinologie, de Diabétologie et de Nutrition précise que tout dépend du profil du patient. L'objectif est de rendre le patient de plus en plus autonome dans la prise de son traitement et si le dispositif dispensé n'est pas celui avec lequel le patient a appris à s'administrer son insuline, cela peut être source de difficultés et de stress, ce d'autant plus s'il s'agit d'une population sensible comme les personnes âgées. Ainsi, en cas de substitution d'un stylo prérempli par un autre type de stylo, le pharmacien devra expliquer l'utilisation du nouveau dispositif à son patient.

La spécificité de la population pédiatrique est soulignée. Les stylos destinés aux enfants permettent l'administration de demi-doses d'insuline. Il est rappelé que l'équilibre glycémique chez les enfants est difficile à obtenir compte tenu notamment de leur croissance et de leur activité physique ; les variations possibles de l'équilibre glycémique chez l'enfant sont ainsi plus importantes. Les enfants atteints de diabète de type 1 sont de plus en plus souvent traités avec des pompes à insuline. Il est ainsi important d'être vigilant sur la compatibilité des insulines avec la pompe utilisée compte tenu des risques d'acidocétose et d'hypoglycémie dans la population pédiatrique. Il faut également tenir compte du stress des parents de ces jeunes patients.

Enfin est évoquée l'évaluation des différences concernant les excipients contenus dans un médicament biologique similaire. Sur le terrain sont observés des problèmes de tolérance (douleurs au point d'injection, furoncle,...) chez les patients et donc des difficultés d'adhésion à leur traitement et ces réactions ne seraient pas répertoriées dans les bases de données de pharmacovigilance.

Il est rappelé que les données déclarées de pharmacovigilance ne montrent pas à ce stade de différence concernant le profil de tolérance entre la spécialité de référence et leurs spécialités biosimilaires. De plus, toutes les données de tolérance ont été discutées durant l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché (données issues des essais cliniques). Aucune différence notable n'a été montrée entre le médicament de référence et les candidats biosimilaires d'après les essais cliniques soumis ; la douleur à l'injection a été un des paramètres étudiés. A cette occasion, il est rappelé que le prescripteur a la possibilité d'inscrire la mention « non substituable » sur l'ordonnance de son patient pour que celui-ci ait accès à la spécialité de référence.

2. Audition de la Fédération française des diabétiques

Le représentant de la Fédération française des diabétiques rappelle que seuls deux types d'insuline bénéficient à ce jour de biosimilaires : l'insuline asparte et l'insuline glargine. Il précise que dans l'immense majorité des cas, l'interchangeabilité ne pose pas de problème aux patients diabétiques sous insuline car la majorité d'entre eux contrôle sa glycémie via des dispositifs de contrôle de glycémie en continu.

S'agissant d'une possible substitution en pharmacie, il est souligné que les patients chroniques sont attachés à leur dispositif et à la surveillance de leur maladie. Ainsi, un changement de traitement peut être mal vécu et nécessite un accompagnement important qui à ce jour, doit être réalisé par le prescripteur en raison du manque actuel de formation des pharmaciens sur ce sujet. Une formation des pharmaciens sur les insulines paraît indispensable en cas de mise en place de la substitution.

L'aide pouvant être apportée par les infirmières à domicile est évoquée, elles sont formées à l'administration de ces médicaments et pourraient aider si nécessaire mais il est souligné que l'immense majorité des patients s'administre elle-même son insulinothérapie sans présence d'une infirmière.

En cas de substitution d'une insuline utilisée avec une pompe, le représentant de l'association insiste sur l'absolue nécessité que cette pompe ait été préalablement testée avec l'insuline concernée ainsi que sur le fait que ces études destinées à valider la compatibilité insuline-pompe soient réalisées par le fabricant de la pompe.

La réticence des médecins endocrinologues à la substitution de l'insulinothérapie durant le diabète gestationnel est évoquée.

Le représentant de l'association insiste sur l'importance du dialogue avec le patient, tout doit être fait en accord avec ce dernier. Sont également évoqués les arrêts de commercialisation de certaines insulines rapides qui interviendront dans les années à venir et qui rendraient d'autant plus importantes les possibilités d'interchangeabilité et de substitution de ces médicaments.

En conclusion, le représentant de la Fédération française des diabétiques précise que l'association est favorable à l'interchangeabilité sans aucune réserve ; en revanche, à ce jour il estime que beaucoup de limites à la substitution de ces médicaments existent. Enfin, il déplore vivement que les associations de patients ne soient pas associées à la prise de décision concernant la liste des médicaments qui seront substituables.

➤ Discussion

Il est précisé qu'il n'y a pas d'opposition de principe à la substitution par le pharmacien des insulines évoquées. Néanmoins, un avertissement important est émis concernant la substitution des insulines sous formes de flacons et plus spécifiquement concernant les pompes associées. Comme rappelé précédemment, il est nécessaire de s'assurer que les insulines soient compatibles avec les pompes utilisées. Cette absence de compatibilité entre l'insuline et la pompe pourrait avoir de graves conséquences pour le patient (cristallisation de l'insuline, obstruction du cathéter...), ce qui pourrait entraîner une acidocétose pour ce dernier.

Concernant les biosimilaires d'insuline sur le marché, des tests de compatibilité du biosimilaire avec les pompes ont été réalisés mais seuls les matériaux des pompes ont été testés. Ainsi, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités d'insuline concernées, seules les informations concernant la comptabilité des matériaux en contact avec les insulines sont mentionnées, sans mention des noms de marque de l'ensemble des pompes testées. Il est souligné qu'il est regrettable que les fabricants des pompes à insuline ne réalisent pas systématiquement des tests de compatibilité avec l'ensemble des insulines commercialisées même s'ils n'en ont pas à ce jour l'obligation.

Dans un tel contexte, seul un travail de l'ANSM répertoriant l'ensemble des données de compatibilité entre les différentes insulines et les différentes pompes pourrait permettre d'envisager une substitution par les pharmaciens des insulines en flacons. Cette information devrait être claire, précise, exhaustive et facilement accessible. Ce travail complexe nécessiterait une actualisation en continu des données prenant en compte les nouvelles pompes à insuline et les nouvelles insulines mises sur le marché ainsi que leurs éventuels arrêts de commercialisation. Il est également rappelé qu'il n'existe pas à ce jour de base de données répertoriant de manière exhaustive les dispositifs médicaux actuellement sur le marché, contrairement à ce qui existe désormais pour les médicaments.

A cette occasion, il est précisé que même dans un environnement sécurisé tel que l'hôpital, un patient sous pompe à insuline amène son insuline, les conséquences d'un éventuel problème en cas de changement d'insuline pouvant être trop graves.

Enfin et comme précédemment évoqué, une attention particulière doit être apportée aux populations vulnérables dont la population pédiatrique. Les dispositifs « juniors » permettant l'administration de demi-doses d'insuline ont des spécificités qui doivent être prises en compte. Il est souligné que dans le cas de stylos « juniors » rechargeables avec des cartouches, la substitution ne serait envisageable que par des cartouches compatibles avec le stylo dont dispose déjà le patient. Enfin, il est précisé que le biosimilaire du seul stylo « junior » prérempli disponible à ce jour en France (celui de la spécialité de référence HUMALOG) n'est pas commercialisé.

Avis du CST concernant les modalités de substitution au sein des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro

Avis

Le CST se prononce majoritairement favorable à la substitution au sein des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro sous réserve des exclusions suivantes:

- pas de substitution des insulines destinées au traitement de la population pédiatrique ;
- pas de substitution d'une insuline en stylo par une insuline en flacon,
- sursis à statuer quant à la substitution d'une insuline administrée par une pompe à insuline, dans l'attente d'éléments complémentaires de la part de l'ANSM sur la possible mise à disposition des pharmaciens d'un tableau facilement accessible répertoriant de manière claire et exhaustive la compatibilité entre les différentes insulines et pompes à insuline commercialisées en France ;

sursis à statuer quant à la substitution des insulines destinées au traitement du diabète gestationnel chez la femme enceinte, dans l'attente d'éléments complémentaires de la part des professionnels de santé et de l'ANSM.

Examen du groupe biologique similaire follitropine alfa

Les spécialités de follitropine alfa administrées par voie sous-cutanée sont indiquées dans les troubles de la fertilité chez les femmes et hommes adultes. Comme prévu par leurs autorisations de mise sur le marché, la première injection doit être faite sous surveillance médicale directe et l'auto-injection ne doit être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.

La spécialité GONAL-F est le médicament biologique de référence à base de follitropine alfa et est disponible sous deux formes pharmaceutiques différentes : en solution injectable en stylo prérempli (multidose) et en poudre pour solution injectable. Deux spécialités biosimilaires sont actuellement commercialisées en France : BEMFOLA disponible en solution injectable en stylo prérempli (unidose) et OVALEAP disponible uniquement en solution injectable en cartouche qui s'utilise exclusivement en association avec le stylo Ovaleap Pen.

Ainsi, pour les patients, les modalités d'administration sont nettement différentes entre un stylo multidoses de GONAL-F, des stylos unidoses de BEMFOLA et des cartouches OVALEAP utilisées avec un stylo rechargeable. Il est précisé que certains dosages n'existent que pour certaines spécialités.

Lors de la prescription de follitropine alfa, les différents documents de bon usage (vidéo, QR code, brochure, application...) sont présentés au patient par le médecin.

Enfin, il n'existe pas d'effets indésirables différents rapportés avec les biosimilaires.

➤ Auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant au groupe biologique similaire follitropine alfa

1. Audition de l'Association Collectif BAMP

L'association Collectif BAMP a été créée en 2013 et est agréée par le ministère de la santé. Elle regroupe des personnes infertiles qui ont recours à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

Les objectifs de l'association sont : témoigner, informer et agir sur tous les sujets relatifs à l'infertilité, l'AMP, le don de gamète, la santé environnementale et son impact sur la fertilité.

L'association précise avoir proposé à ses adhérents et aux personnes qui les suivent sur les réseaux sociaux un questionnaire pour évaluer leurs connaissances sur le sujet biosimilaire/ substitution des biosimilaires et leur point de vue en tant qu'utilisateur. Deux acteurs majeurs dans leur parcours sont clairement identifiés par le patient : le médecin gynécologue qui le suit et le pharmacien, interlocuteur de proximité, qui délivre le traitement qu'il va devoir s'auto-injecter

L'infertilité puis le parcours d'AMP génèrent chez les patientes beaucoup d'angoisse, de difficultés, de souffrances physiques et psychiques, de difficultés sociales et de remise en question. Il y a un enjeu de dépendance à l'égard de multiples facteurs : l'équipe médicale, les traitements, les horaires, les taux de réussite et d'échec. Les réponses à ce questionnaire mettent en lumière un manque de connaissance et d'information sur les biosimilaires en général couplé au fait que les patientes souhaitent prendre le médicament qui leur a été prescrit par leur gynécologue et suivre cette prescription à la lettre. Cependant, si le pharmacien échange préalablement avec le gynécologue sur la prescription, les patients semblent plus favorables à la substitution. Les patients sont néanmoins conscients de l'importance de faire des économies.

Il est souligné que des modifications de traitement sont régulièrement effectuées par les médecins. De plus, des modifications de traitement en cours de protocole d'AMP sont déjà effectuées en raison de ruptures de stock ; ces situations sont sources de stress en raison de la nécessité de s'auto-administrer le traitement une fois par jour à la même heure et de la crainte de faire une erreur de manipulation en cas de changement de dispositif d'administration.

En conclusion, l'association précise qu'il ne faut pas imposer une substitution, ce d'autant que les pharmaciens ne semblent pas assez informés sur le parcours d'AMP d'une manière générale.

2. Audition de l'Association Asso' SOPK

L'association Asso'SOPK est une association récente créée en 2021 et qui a pour mission de soutenir, d'informer, d'aider et d'agir pour les personnes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une pathologie gynéco-endocrinienne. Cette pathologie touche entre 7 et 13 % des femmes et est la première cause d'infertilité en France.

Le SOPK est un dysfonctionnement hormonal dont l'infertilité est l'un des symptômes les plus importants. Le diagnostic est alors posé suite à un projet de grossesse qui n'aboutit pas et peut alors nécessiter un parcours d'AMP.

La follitropine alfa est le traitement utilisé souvent en première intention pour stimuler les ovaires dans le cadre de fécondations *in vitro* (FIV) et d'inséminations artificielles chez les femmes atteintes de SOPK car il est très efficace du fait du dysfonctionnement hormonal associé. Dans le SOPK, de nombreux follicules sont présents dans les ovaires au repos et de très petites doses de follitropine alfa sont nécessaires pour faire mûrir un seul et unique follicule. L'utilisation du stylo GONAL-F permet d'adapter la dose de follitropine alfa de manière très progressive avec des augmentations de doses très infimes visant à faire mûrir un seul follicule. Dans cette pathologie, en cas de fortes doses administrées, le risque d'hyperstimulation ovarienne est réel et très vite présent, entraînant un échec de la procédure d'AMP en cours et la nécessité d'attendre un prochain cycle pour recommencer.

Il est précisé que dans le cadre d'un parcours d'AMP, le médecin explique à sa patiente le fonctionnement du stylo prescrit au cours de la consultation (explication des dosages, des risques en cas d'erreur de dosage...). L'injection du médicament devant se faire une fois par jour à la même heure, les patientes choisissent souvent de se faire l'injection en soirée mais dès lors, en cas de problème ou d'inquiétude, le médecin n'est pas joignable.

De plus, il est souligné que dans un parcours d'AMP, la patiente bénéficie d'un suivi médical très rapproché avec examens médicaux réguliers qui peuvent être réalisés toutes les 48 heures (échographie, prise de sang). Dans ce contexte, les doses de follitropine alfa peuvent être modifiées par le médecin du matin pour le soir en fonction des résultats des examens du jour et ce, jusqu'à ce que la patiente réponde au traitement. Les patientes sont ainsi amenées à se rendre à la pharmacie régulièrement pour obtenir un nouveau stylo en fonction de leur nouvelle prescription visant à adapter la dose de follitropine alfa.

Ces modifications, nombreuses et de dernière minute, inhérentes à un parcours d'AMP, sont source de angoisse pour la patiente qui craint de ne pas avoir assez de médicament, de ne pas trouver son médicament ou de faire une erreur lors de l'administration de la nouvelle dose. Dès lors, devoir utiliser un stylo qu'elle ne connaît pas est une difficulté supplémentaire qui peut entraîner des erreurs quant à la dose administrée.

Il est alors rappelé que pour des femmes atteintes de SOPK, il y a très vite un risque d'hyperstimulation en cas de doses trop importantes injectées, entraînant l'échec du cycle voire, dans le cas d'un protocole FIV, des gros problèmes de santé pour la femme pouvant conduire à une hospitalisation.

Enfin, l'ensemble de ces spécialités ne présentent pas toutes les mêmes dosages (le dosage à 12,5 UI n'existe pas pour la spécialité BEMFOLA) et leurs stylos sont un peu différents ce qui dans le contexte précité peut être source d'erreur lors de l'injection par la patiente avec les conséquences sur le cycle d'AMP en cours qui ont été

précédemment précisées (par exemple le stylo OVALEAP dispose de deux boutons complètement différents des stylos des autres spécialités). Il est rapporté que, par expérience, les pharmaciens ne connaissent pas les stylos qu'ils dispensent.

3. Audition de l'Association Grandir

L'association Grandir est une association de parents d'enfants et d'adultes atteints de maladies rares de la croissance et qui sont traités par hormone de croissance avec des pathologies endocriniennes touchant la fertilité. L'association représente les personnes atteintes de maladies rares endocriniennes dont les déficits gonadotropes centraux dans le cadre du panhypopituitarisme et des pathologies hypophysaires touchant la fertilité chez les hommes et les femmes. En 2006, l'association a été agréée pour représenter les usagers du système de santé.

Concernant le panhypopituitarisme, les éléments suivants sont à souligner:

- prévalence chez l'enfant (souvent congénital, dû à une anomalie du développement hypophysaire) : 1/16 000 à 1/150 000 (maladie rare). Le diagnostic de cette pathologie peut se faire tardivement voire même ne pas être posé durant l'enfance,
- il existe 2 périodes où le déficit gonadotrope peut être suspecté et mis en évidence :
 - durant la période néonatale (le déficit peut être confirmé biologiquement). Chez les garçons durant les 3 premiers jours de vie ou durant la mini puberté (de 10 jours à 3 mois post-natal). Chez les filles, en période de mini puberté (dans les 3 premières années de vie),
 - chez l'adulte, l'âge est très variable.

Selon les recommandations officielles, la follitropine alfa est prescrite :

- chez le garçon avec des gonadotrophines recombinantes durant la mini puberté (chez le nourrisson) et durant l'induction pubertaire (vers l'âge de 12 ans),
- chez les filles au après l'induction pubertaire par œstrogènes et au moment de la prise en charge de la fertilité, durant les parcours d'AMP.

Enfin, le traitement de la mini-puberté par follitropine alfa est hors AMM et est pris en charge par des endocrinologues spécialisés.

L'association et les patients qu'elle représente n'ont pas de réticence vis-à-vis des biosimilaires mais s'élèvent contre la substitution de ce traitement par les pharmaciens dans les officines. Ces patients ont déjà eu l'expérience de l'hormone de croissance et ont désormais de grandes craintes sur le risque d'erreur et l'inquiétude de se retrouver face à un dispositif inconnu qu'ils ne savent pas utiliser, pour faire une injection sans attendre, souvent le jour même dans le cadre d'une AMP et pouvant ainsi conduire à un risque d'erreur mettant en échec toute la procédure en cours.

Chaque stylo est différent, avec des dosages différents, ce qui engendrerait des calculs complexes (pour le pharmacien et le patient) pour s'approcher du dosage prescrit ; le risque d'erreur potentiel existe. Le traitement de la fertilité demande une grande souplesse dans l'observance, il est souvent nécessaire d'obtenir le traitement rapidement, dès le lendemain ou dans les heures qui suivent.

Des erreurs de dispensation avec les hormones de croissance (par exemple des cartouches non adaptées aux stylos) ont été rapportées au sein de l'association, ces erreurs peuvent aboutir au découragement du patient et à un défaut d'observance. Ces mêmes difficultés se retrouveraient en cas de substitution de la follitropine alfa. De plus, il n'y a pas forcément d'accompagnement du patient sur la prise en main du stylo, ni d'éducation thérapeutique systématique.

L'association précise souhaiter que chez la femme, dans le cadre d'un cycle d'induction de la fertilité, il n'y ait pas de changement de spécialité au cours du même cycle mais ne s'oppose pas à l'interchangeabilité lors de cycles différents. Concernant la prise en charge de l'infertilité chez le garçon, le traitement d'induction peut être commencé dès 14 ans et le choix du médicament prescrit est laissé au médecin. Enfin, lors de la mini-puberté, un traitement par follitropine alfa peut être initié chez des enfants pour « booster » un peu leur croissance ; cette utilisation est hors AMM. Dans toutes ces situations, l'importance de l'aspect psychologique et de l'accord médecin-patient est soulignée.

Les auditions et la délibération des membres du CST relatives à la substitution au sein du groupe biologique similaire follitropine alfa se poursuivront lors de la séance du mercredi 23 octobre 2024.

