

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 9 décembre 2024 – 9h00-12h00 en visioconférence

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Projets d'avis de l'ANSM sur les modalités de substitution concernant les groupes tériparitide / étanercept / adalimumab / follitropine alfa / époétine	Information
2	Insuline asparte, insuline glargine, insuline lispro	Délibération
3	Enoxaparine	Discussion et délibération

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ASLANGUL Elisabeth		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUMAINE Cécile		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
JOUVE 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VACHER Danielle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ZERAH Lorène		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
DECOENE Christophe	Conseiller médical – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HAY Bénédicte	Cheffe de pôle – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUNAND Anne	Évaluatrice publicité – DMM1	<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"/>
RICHARD Alain	Directeur adjoint 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. Au vu des sujets abordés durant cette séance et des membres présents, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée. Le quorum étant atteint (5 membres sont présents et 9 absents excusés), il est procédé à l'ouverture de la séance.

Projets d'avis de l'ANSM concernant la substitution des groupes biologiques téraparotide / étanercept / adalimumab / follitropine alfa / époétine

L'ANSM informe les membres du CST de ses projets d'avis concernant la substitution des groupes biologiques téraparotide, étanercept, adalimumab, follitropine alfa et époétine ; ces derniers seront transmis au Ministère en charge de la Santé.

➤ Groupes biologiques similaires téraparotide, étanercept et adalimumab

Comme précisé lors des discussions ayant eu lieu en septembre 2024, tenant compte de l'ensemble des médicaments biologiques composés de tériparatide commercialisés à ce jour en France, la substitution ne serait envisageable qu'au sein d'un seul et même groupe de spécialités dosées à 20 microgrammes / 80 microlitres de tériparatide.

Il est rappelé qu'il existe des spécialités génériques de tériparatide et des spécialités biosimilaires et que des spécialités génériques (médicaments chimiques) sont d'ores et déjà substituables par le pharmacien.

Concernant les médicaments biologiques composés d'étanercept, deux groupes de spécialités au sein desquels la substitution serait envisageable ont été identifiés, ces groupes incluant exclusivement des spécialités de même dosage en substance active :

- groupe étanercept 25 mg,
- groupe étanercept 50 mg.

Enfin, concernant les médicaments biologiques composés d'adalimumab, trois groupes de spécialités au sein desquels la substitution serait envisageable ont été identifiés, ces groupes incluant exclusivement des spécialités de même dosage en substance active :

- groupe adalimumab 20 mg,
- groupe adalimumab 40 mg,
- groupe adalimumab 80 mg.

Des conditions générales de substitution et d'information ont été établies et doivent accompagner toute substitution au sein des groupes précités pour assurer la sécurité et la continuité du traitement des patients. Ces recommandations prennent en compte le fait que la substitution au sein des groupes biosimilaires repose d'une part sur l'information du patient et d'autre part sur une information partagée entre les professionnels de santé (prescripteur, pharmacien et infirmier).

L'ensemble des spécialités peut présenter des différences notamment concernant les types et les modalités d'utilisation du dispositif d'administration. Il a été considéré que des précautions et des informations devront accompagner la substitution afin de permettre la bonne utilisation du dispositif d'administration qui est un élément conditionnant l'efficacité et la sécurité du traitement.

Plusieurs conditions générales à la substitution ont été définies :

- Information du patient, par le prescripteur, de la possibilité de substitution par le pharmacien du médicament biologique prescrit,
- Possibilité pour le prescripteur d'indiquer sur la prescription le type de dispositif médical d'administration à privilégier pour un patient donné,
- Mise à disposition par les laboratoires auprès des professionnels de santé et des patients de dispositifs d'administration factices,
- Information du patient, par le pharmacien lors de la dispensation, de la substitution effective et des informations utiles pour le patient suite à cette

- substitution, dont le rappel des règles de conservation de la spécialité dispensée,
- Accompagnement du patient à l'officine à l'apprentissage du nouveau dispositif le cas échéant,
 - Mention sur l'ordonnance du nom du médicament effectivement dispensé par le pharmacien,
 - Information du prescripteur par le pharmacien quant au médicament dispensé,
 - Continuité de la dispensation du même médicament lors des dispensations suivantes,
 - Mise en œuvre de la traçabilité requise pour tous les médicaments biologiques: enregistrement par le pharmacien du nom et du numéro de lot du médicament biosimilaire dispensé au patient,
 - Possibilité de revenir à la spécialité initialement délivrée si nécessaire, en fonction des retours du patient.

Ces conditions générales s'appliquent pour les groupes biosimilaires téraparatide, étanercept et adalimumab. De plus, concernant spécifiquement le groupe adalimumab, il est demandé de tenir compte du volume d'injection étant donné les différences de concentration entre les différentes spécialités du groupe pour une même quantité de substance.

Enfin, il est rappelé que le pharmacien doit assurer, le cas échéant, une bonne interface avec l'infirmier comme pour toute dispensation qui n'est pas faite directement au patient concerné. D'une manière générale, les interfaces entre professionnels de santé de 1^{ère} ligne (médecins, pharmaciens et infirmiers) sont primordiales.

➤ **Groupe biologique similaire follitropine alfa**

Les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant au groupe biologique similaire follitropine alfa ont notamment été discutées lors de la dernière réunion du CST le 23 octobre dernier.

Les conditions générales à la substitution précitées sont grandement similaires pour la substitution au sein du groupe biosimilaire follitropine alfa. Il convient de rappeler les éléments suivants :

- l'information du patient par le pharmacien lors de la dispensation du biosimilaire des règles inhérentes à son utilisation ;
- la mise à disposition de dispositifs d'administration factices pour les professionnels de santé et des patients pour faciliter leur utilisation.

Ainsi, l'avis de l'ANSM rejoint l'avis du CST. L'ANSM ne s'oppose pas en initiation de traitement ou en cours de traitement, à la substitution des spécialités appartenant au groupe biologique similaire follitropine alfa sous réserve du respect des mises en garde particulières suivantes de nature à assurer la continuité du traitement en vue de la substitution par le pharmacien :

- dispensation d'une spécialité qui permette l'administration de la posologie exacte prescrite en cas de substitution de stylos multidoses par des stylos

- unidoses et inversement ; en cas de dispensation de cartouches, le pharmacien devra s'assurer que le patient possède le stylo adapté ;
- accompagnement par le pharmacien du patient à l'officine à :
 - o l'apprentissage du nouveau dispositif d'administration ;
 - o dans le cadre d'une stimulation ovarienne, la compréhension du protocole mis en place incluant le schéma posologique prescrit et les modalités d'administration de la spécialité dispensée ;
- continuité de la dispensation de la même spécialité en cours de protocole de stimulation ovarienne.

Si nécessaire, en fonction des retours du patient ou si le médecin le juge nécessaire, il y a possibilité de revenir à la spécialité initialement délivrée.

➤ **Groupe biologique similaire époétine**

Les préconisations générales précitées s'appliquent également quant à l'information du patient par le pharmacien lors de la substitution au sein du groupe biologique similaire époétine. Le pharmacien devra prévenir par la suite le médecin.

L'avis de l'ANSM rejoint l'avis du CST sur ce sujet et ne s'oppose pas en initiation de traitement ou en cours de traitement, à la substitution des spécialités de même dosage en substance active appartenant au groupe biologique similaire époétine.

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

➤ **Discussion**

Il est rappelé que l'insuline est inscrite sur la liste des « never events » publiée au Bulletin officiel Santé, protection sociale, Solidarité, c'est-à-dire des incidents graves généralement liés à des erreurs humaines et/ou pratiques liées à un médicament, qui ne devraient jamais se produire et qui peuvent engendrer des incidents sévères pour les patients voire des décès. Il ne doit pas avoir d'hypoglycémie chez ces patients traités compte-tenu de la dangerosité d'une telle situation pour ces derniers.

Il est également souligné l'actuelle impossibilité à vérifier la compatibilité entre les différentes insulines et pompes à insuline commercialisées en France. Ces informations pourraient être disponibles d'ici 2 ans dans la mesure où les fabricants des dispositifs médicaux auront l'obligation de publier des données via une base de données publique. Dans cette attente, à ce jour seul un contact direct avec le fabricant du dispositif médical permettrait de vérifier cette information ce qui, en l'état, ne permet pas au pharmacien ou au médecin d'avoir accès de manière simple, claire et exhaustive à ces informations.

Il est mentionné que des cas d'effets indésirables d'obstructions avec les pompes ont déjà eu lieu lorsqu'une insuline non compatible est utilisée avec une pompe non adaptée. De plus, chez la femme enceinte, des erreurs de posologie lors de

l'administration des insulines pourraient induire un risque pour le fœtus ou l'enfant à naître.

Enfin, il est rappelé que les pédiatres ont alerté à plusieurs reprises quant aux spécificités de la population pédiatrique traitée ainsi qu'aux doses d'insuline injectées et aux types de stylos utilisés.

Au vu de l'ensemble des informations précitées, l'ANSM précise qu'il lui apparaît à ce jour prématuré de conclure favorablement à la substitution des insulines concernées. Cependant, cette position pourrait être ré-analysée prochainement au vu des avancées notamment concernant la mise en place de la base de données sur les dispositifs médicaux.

Certains membres expriment leur surprise à l'égard de cette position, notamment en l'absence de donnée scientifique, notamment de signaux de pharmacovigilance, étayant la nécessité de ne pas substituer les insulines destinées au traitement du diabète gestationnel chez la femme enceinte.

D'autres rejoignent l'avis de l'ANSM quant au caractère prématuré d'une substitution des insulines, notamment concernant les femmes enceintes ; les femmes enceintes ne sont pas familières avec le diabète lorsqu'elles présentent un diabète gestationnel. Un travail pourrait être engagé sur le sujet avec mise en place par exemple d'un registre de pratique.

L'ANSM confirme l'absence d'élément scientifique concernant spécifiquement les femmes enceintes. Cette réserve est une mesure de précaution destinée à protéger une population fragile. De même, les alertes émises à plusieurs reprises par les prescripteurs concernant la population pédiatrique amènent l'ANSM à exclure une telle substitution. Dans ce contexte, tenant compte de l'ensemble des éléments évoqués lors de cette réunion et de celle du 25 septembre 2024, l'ANSM estime qu'à ce stade, l'ensemble des conditions nécessaires à assurer la sécurité des patients dans le cadre d'une substitution des spécialités appartenant aux groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro, en initiation ou en cours de traitement, n'est pas réuni et qu'il est en conséquence prématuré d'envisager une telle substitution dans l'environnement actuel.

Pour finir, il est précisé qu'il existe très peu de données concernant les risques chez la femme enceinte avec l'utilisation des insulines comme pour tous les médicaments disponibles sur le marché. Le risque du diabète chez la femme enceinte, au vu du risque sur le fœtus justifie pleinement la prescription d'insuline, biosimilaire ou non puisque l'action de l'insuline sera similaire.

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

Etes-vous favorables à la substitution au sein des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro ?

Votes	
Nombre de votants	5
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis	
Avis majoritaires	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - pas de substitution d'une insuline administrée par une pompe à insuline (car absence d'information sur la compatibilité entre les différentes insulines et pompes à insuline commercialisées en France).
Avis minoritaires	<p>Mme Malaquin-Pavan exprime son opposition à la substitution des insulines chez la femme enceinte au vu notamment des échanges qu'elle a pu avoir avec des médecins endocrinologues sur ce sujet.</p>

Examen du groupe biologique similaire énoxaparine

Il existe de nombreuses spécialités d'énoxaparine, biosimilaires de la spécialité LOVENOX, certaines ne sont pas encore commercialisées en France. Les dosages de ces spécialités sont le reflet des dosages de la spécialité de référence LOVENOX allant de 2 000 à 10 000 UI. Récemment, une spécialité biosimilaire de LOVENOX a été autorisée sous des dosages plus élevés de 12 000 UI et 15 000 UI mais ces spécialités ne sont pas commercialisées à ce jour en France.

Les biosimilaires d'énoxaparine disposent tous du même résumé des caractéristiques du produit (RCP) que la spécialité de référence du fait d'une harmonisation européenne :

- leur indication principale est le traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse ;
- leur posologie est identique ;
- la voie d'administration principale est la voie sous-cutanée dans l'indication prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Les biosimilaires d'énoxaparine se présentent tous sous forme de seringues préremplies munies d'un dispositif de sécurité au niveau de l'aiguille, il s'agit d'un capuchon protecteur qui empêche tout contact avec l'aiguille pour sécuriser la manipulation et éviter les risques de piqure accidentelle.

Bien que ces dispositifs de sécurité existent sur toutes les spécialités d'énoxaparine, certains peuvent être légèrement différents : le dispositif de LOVENOX est automatique tandis que ceux des biosimilaires sont manuels et nécessitent une manipulation supplémentaire.

A ce jour, il n'y a pas eu d'évènements indésirables différents rapportés avec ces biosimilaires.

Il n'existe pas de mesure de réduction des risques particulières mises en place pour LOVENOX et ses biosimilaires. Les publicités actuelles à destination des professionnels de santé sont essentiellement axées sur l'administration du produit avec la mise en place de documents de bon usage pour les patients (développés à l'initiative des laboratoires), ces documents ne sont pas requis dans le plan de gestion des risques.

➤ Discussion

L'énoxaparine est un produit indiqué dans une pathologie aigue, l'ensemble du traitement est généralement dispensé en une fois. De plus, à l'exception de légères différences concernant les systèmes de protection de l'aiguille, les modalités d'utilisation et d'injection sont les mêmes pour toutes ces spécialités. Néanmoins, certains traitements peuvent durer jusqu'à 6 semaines.

Au vu de l'ensemble des éléments présentés, il apparaît que la substitution au sein du groupe biosimilaire énoxaparine ne pose pas de difficulté particulière et qu'en conséquence, il n'est pas nécessaire de prévoir des recommandations spécifiques concernant la substitution des biosimilaires d'énoxaparine. Néanmoins, il apparaît nécessaire de préciser que le même médicament devra être dispensé pendant toute la durée du traitement, ce dernier pouvant durer jusqu'à 6 semaines.

Avis du CST concernant les modalités de substitution au sein du groupe biologique énoxaparine

Avis

Le CST se prononce majoritairement favorable à la substitution au sein du groupe biologique similaire énoxaparine avec continuité de la dispensation du même médicament pendant toute la durée du traitement. Les règles générales de bonnes pratiques devront être rappelées lors de toute substitution.

