MERCREDI 8 JUIN 2016

COLLOQUE
LA MAISON DES POLYTECHNICIENS
PARIS

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES : développer la confiance dans leur utilisation

Coopération Santé
Association loi 1901

Avec le soutien institutionnel de

AMGEN abbvie Hospira SANDOZ a Novartis company

et le partenariat de

afa Vaincre les MICI · laCISS · CEPTON Stratégies · USPO

SOMMAIRE

OUVERTURE DU COLLOQUE

Alain Coulomb, *Président de Coopération Santé*
Christian Saout, *Secrétaire Général Délégué du CISS*

INTRODUCTION : OÙ EN EST-ON DE L'UTILISATION DES BIOSIMILAIRES EN EUROPE ?

Positions des agences réglementaires dans les différents pays d'Europe vis-à-vis des biosimilaires en Europe.
État des lieux sur l'utilisation des biosimilaires en fonction des pays.

Marc-Olivier Bévierre, *Cepton Stratégies*
Dominique Martin, *Directeur Général de l'ANSM*

TABLE RONDE : L'UTILISATION DES BIOSIMILAIRES EN PRATIQUE, PARTAGE D'EXPÉRIENCES

Modérateur : **Marc-Olivier Bévierre**, *Cepton Stratégies*

Partage d'expériences « en vie réelle » des biosimilaires, comprendre comment se fait la communication au patient sur le sujet, par quel biais et avec quels mots, partager des expériences positives et les difficultés rencontrées.

Pr Yoram Bouhnik, *Chef du Département de Gastroentérologie, unité INSERM (UMR 1149, CRI)*
Béatrice Demaret, *Présidente de l'Association Grandir*
Dr Claudine Gard, *Pharmacien des Hôpitaux/Praticien Hospitalier à la Pitié-Salpêtrière*
Gérard Raymond, *Président de la Fédération Française de Diabétologie*
Sonia Tropé, *Directrice de l'assocation ANDAR*

TABLE RONDE : COMMENT INSTALLER LA CONFIANCE DANS CES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

Modérateur : **Alain Coulomb**, *Président de Coopération Santé*

Répon dre aux attentes exprimées à la première table ronde et échanger sur les conditions nécessaires pour créer la confiance.
Dans le cadre de la « nouvelle donne » introduite par les récentes recommandations de l'ANSM exploration des pistes permettant d'informer efficacement les patients : parcours patients, modèles d'information patient co-construits entre médecins, patients et laboratoires...

Corinne Blachier-Poisson, *Co-Responsable Groupe de travail Biosimilaires du CSIS/CSF*
Gilles Bonnefond, *Président de l'USPO*
Dr Jean-Luc Gallais, *Spécialiste en Médecine Générale et en Santé Publique, MG France*
Alain Olympie, *Directeur de l'Association François Aupetit*
Christelle Ratignier-Carbonneil, *Sous directrice du département des Produits de Santé dela CNAMTS*

INTERVENTION

Gérard Bapt, *Député de Haute-Garonne, Rapporteur général du PLFSS et Membre de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé*

GRAND TÉMOIN

Professeur Jean-François Bergmann, *Chef du Département de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Lariboisière Saint-Louis, Professeur de Thérapeutique à Paris Diderot*

CONCLUSION

Alain Coulomb, *Président de Coopération Santé*

ALAIN COULOMB,
PRÉSIDENT DE COOPÉRATION SANTÉ

CHRISTIAN SAOUT,
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DÉLÉGUÉ DU CISS

OUVERTURE DU COLLOQUE

Les biosimilaires ont le vent en poupe et le nombre de molécules disponibles va considérablement augmenter dans les années à venir. Cependant, des freins existent et la vitesse d'adoption de ces biomédicaments varie considérablement d'un pays à l'autre. Ce colloque a eu pour objet d'identifier les difficultés ou hésitations qui peuvent gêner les acteurs de santé dans l'utilisation de ces thérapeutiques issus du génie biologie.
Et comme le souligne Alain Coulomb :

« Il s'agit d'une question simple à poser mais pas évidente à résoudre ! »

Pour débattre du sujet, Coopération Santé a réuni, à la Maison des Polytechniciens, des acteurs clés du système autour de deux tables rondes. L'objectif étant d'éclairer les zones d'ombre grâce aux regards croisés d'experts scientifiques médecins et pharmaciens, industriels, représentants d'associations de patients et des autorités de santé.

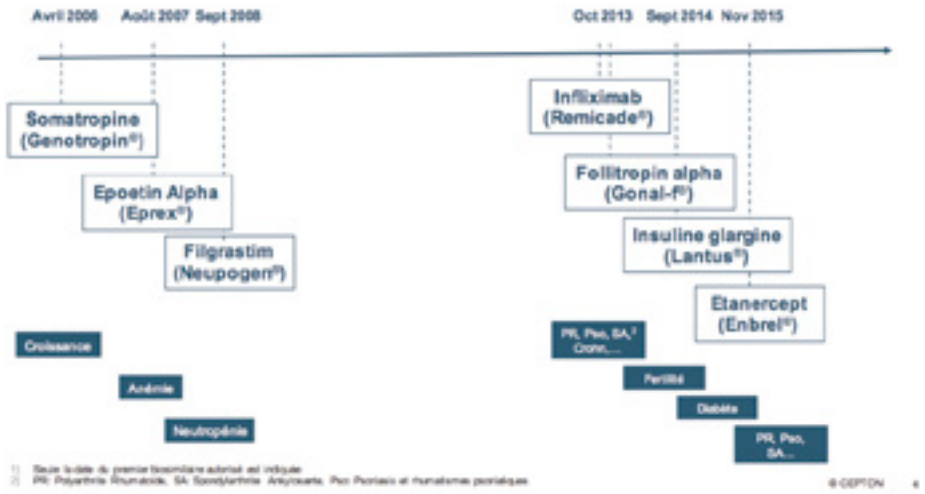
QU'EST-CE QU'UN BIOSIMILAIRE ?

À la différence des médicaments classiques, les biomédicaments sont des produits du vivant.

Les biologiques sont produits à partir d'une cellule ou d'un organisme. Ces traitements constituent une nouvelle génération reposant sur une véritable ingénierie du vivant comme les techniques de recombinaison génétique qui consistent à utiliser les capacités naturelles des cellules à se répliquer.
L'expiration des brevets des premiers biomédicaments a ouvert la voie aux biosimilaires. Après l'hormone de croissance (somatropine) dans les années 2000 et les facteurs de croissance sanguins (eopetin et filgrastim), 2013 a vu l'arrivée de toute une série de produits intéressant un nombre croissant de spécialités.
Présent essentiellement à l'hôpital, ces biomédicaments font leur entrée en ville avec l'introduction récente d'un premier biosimilaire de l'insuline glargine indiqué dans le diabète. En mai 2016, 21 biosimilaires étaient autorisés et/ou commercialisés en Europe. Le mouvement est lancé et appelé à prendre de l'ampleur.

Après la somatropine et les facteurs de croissance sanguins, des biosimilaires plus complexes arrivent sur le marché depuis 2013

Dates de AMM des biosimilaires en Europe[1] - Historique



Alors qu'est-ce qu'un biosimiliaire ? Il ne s'agit pas d'un générique qui est une copie exacte du médicament princeps, mais d'un produit semblable au médicament biologique de référence. En effet, si les réactions chimiques sont reproductibles et prévisibles, les réactions biologiques aboutissent à des produits qui présentent des différences de fabrication qui doivent être étroitement contrôlées, en particulier sur le plan de l'immunogénicité. Et ce, afin de garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence comme le précise l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) dans son point d'information de mars 2016.
Dès lors, on comprend bien qu'un biosimilaire n'est pas une simple copie du biologique de référence du fait de variabilités liées à la matière première ou aux procédés de fabrication. Leur mise sur le marché va donc nécessiter des études précliniques et cliniques et les critères requis par les autorités pour la constitution du dossier clinique vont varier d'une indication à une autre. Une des questions clés étant l'extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à des pathologies pour lesquelles les firmes pharmaceutiques n'ont pas fait d'études lors du développement du produit.

La notion d'interchangeabilité est au cœur de la problématique des biosimilaires

La différence entre biosimilaire et générique est essentielle car même si les doses et schémas d'administration du biosimilaire sont identiques au médicament de référence (ou princeps), le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut pas s'appliquer automatiquement. On parlera donc ici d'interchangeabilité car les biosimilaires ne sont pas inscrits au répertoire des génériques. De même, et comme l'a souligné Secrétaire Général Délégué du CISS (Collectif Interassociatif Sur la Santé), lors de l'ouverture des débats, il sera nécessaire de mettre en place des outils de traçabilité et de pharmacovigilance selon des schémas qui restent à déterminer.
Quoi qu'il en soit, les biosimilaires vont rapidement constituer un enjeu économique important dans la mesure où 7 des 10 médicaments les plus chers prescrits à l'hôpital sont des produits biologiques. Avec des prix inférieurs de 20 à 30% aux produits de référence, les biosimilaires ont de sérieux arguments à faire valoir pour accélérer leur part de marché. Reste à déterminer qui va porter la responsabilité de cette interchangeabilité, en particulier à préciser le rôle du pharmacien sachant que le droit de substitution tel qu'il a été mis en place pour les génériques semble plus difficilement applicable pour les biosimilaires. Enfin, il conviendra aussi de définir comment les patients seront informés dans le cadre d'une décision partagée. L'ensemble de ces éléments : **interchangeabilité, dossier clinique, traçabilité, information du patient** constituent un socle fondamental pour que ces médicaments puissent prendre la place qui leur est promise.

RÉSOUDRE
LES PLUS GRANDS
PROBLÈMES
DE SANTÉ
MOBILISE CHACUN
D'ENTRE NOUS

Il faut de la volonté pour explorer de nouvelles voies. Et nul ne peut y parvenir s'il est isolé.

C'est pourquoi, les équipes AbbVie travaillent chaque jour en collaboration avec des pairs, des universitaires et des experts cliniciens pour affronter ensemble les plus grands défis de santé.

En unissant l'expertise et la stabilité d'un laboratoire pharmaceutique avec la passion et l'esprit novateur d'une biotech, nous sommes capables d'aller au-delà de la pensée conventionnelle et d'adopter une approche innovante qui fait une réelle différence.

La science est le point de départ qui nous permet de trouver des solutions qui améliorent la vie de millions de patients de par le monde.

Pour en savoir plus : www.abbvie.fr

DES ÉQUIPES, UNE PASSION,
DES POSSIBILITÉS.

DOMINIQUE MARTIN,
DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'ANSM

L'ANSM PREND POSITION ET SORT DU BOIS

Il a été rappelé que les AMM des biosimilaires sont délivrées au niveau européen dans le cadre d'une procédure centralisée avec examen du dossier par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

L'AMM est garante de la sécurité, la qualité et l'efficacité du biosimilaire comparativement au biologique de référence. Chaque pays est ensuite libre dans la façon dont il met en place l'accès au marché de ses produits.
La France est présente dans les groupes de travail et la question des biosimilaires est largement débattue au niveau européen. La position de l'Agence a évolué depuis 2013 du fait du recul plus important du suivi, en vie réelle, de ses produits et au regard des pratiques des autres pays, le Danemark en particulier.
Dominique Martin rappelle que cet état des lieux n'a pas de caractère opposable et qu'il s'agit simplement de l'avis d'une autorité compétente dans le cadre d'un contexte européen et d'appeler de ses vœux le travail du législateur et donc des autorités politiques qui doivent décider comment organiser l'accès au marché des biosimilaires. Un mantra qui sera repris avec ferveur lors de la conclusion des débats par **Gérard Bapt** rapporteur général du PLFSS (Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale).

Fort de ce constat, **Dominique Martin** a rappelé la position de l'Agence qui a fait l'objet d'un point d'information publié le 03 Mai 2016.
Ainsi s'il est possible de changer de biosimilaire à l'initiation du traitement, aujourd'hui il ne paraît plus raisonnable de s'opposer à la possibilité de le faire en cours de traitement à condition de respecter un certain nombre de règles. La position de l'Agence est que l'interchangeabilité en cours de traitement est possible si le patient est informé, si un suivi clinique est mis en place et si les modifications sont tracées. L'idée étant par ailleurs qu'il faut limiter ces situations au nécessaire et ne pas en faire une règle. Dominique Martin rappelle par ailleurs que du point de vue strict du droit, l'interchangeabilité n'est aujourd'hui pas autorisée en l'absence de décret d'application de l'article 47 de la LFSS.

« On n'a plus de raison aujourd'hui de s'opposer à l'interchangeabilité »

MARC-OLIVIER BÉVIERRE,
CEPTON STRATÉGIES

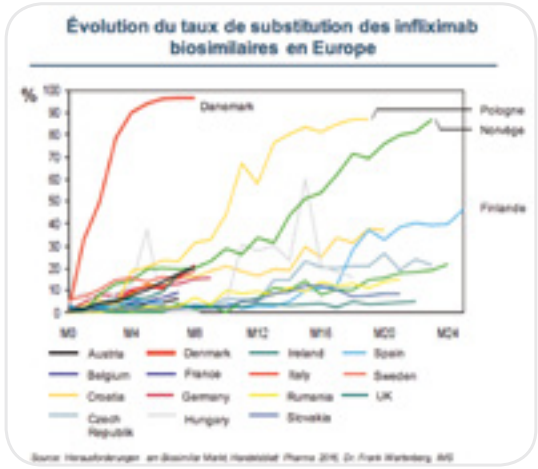
DES DISPARITÉS AU SEIN DE L'EUROPE ET DES ENSEIGNEMENTS À TIRER

L'intervention de Marc-Olivier Bévierre nous a permis de faire le tour de la situation au niveau européen.

D'une manière générale, le développement de ces molécules met du temps à se mettre en place. La part des biosimilaires dans le marché total des biologiques se situe entre 1,1% et 3,6 %. On constate cependant une accélération du volume des ventes avec une croissance des biosimiliaires de plus de 30% par an, à mettre en perspective avec la croissance des biologiques qui est de 6%.

Si l'on regarde plus en détail, il existe de fortes disparités en matière de taux de substitution ou d'interchangeabilité en fonction des indications, des modes d'administration et des pays. Le cas plus récent de l'infliximab permet de tirer certains enseignements. Il s'agit d'un anticorps monoclonal, un traitement immunomodulateur, et qui est indiqué dans le traitement de certaines maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (en rhumatologie) et dans la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique (en gastro-entérologie). Ce traitement est administré en milieu hospitalier en perfusion intraveineuse.

Au Danemark, le taux de substitution a été de plus 80 % en 8 mois et globalement le biosimilaire a trouvé sa place dans les pays nordiques dans les 2 ans. Par contre, les taux sont beaucoup plus faibles dans d'autres pays comme l'Angleterre ou la France.



« Dans tous les pays ou le développement des biosimilaires a été rapide, il y a eu une coopération étroite entre les payeurs et les prescripteurs »

Quatre raisons principales peuvent expliquer les différences dans la vitesse d'adoption des biosimiliaires

1. **La nature de la pathologie traitée** constitue la première variable. Dans le cas de traitements aigus comme pour les facteurs de croissance sanguins, les durées de traitement sont courtes et les patients changent souvent ; il est donc facile de changer de produit. Dans le cas d'une pathologie chronique comme les maladies inflammatoires, le switch vers un biosimilaire nécessite le plus souvent de changer de molécule en cours de traitement, ce qui est beaucoup plus délicat.

2. Second paramètre, **les conditions d'administration**. Si l'on considère un produit comme l'insuline, l'importance de l'autoinjecteur est capitale, les patients étant bien naturellement très attachés aux aspects pratiques liés au mode d'administration de leur médicament. Dans le cas de l'infliximab, il n'y aura aucune différence entre le biosimilaire et le biomédicament princeps.

3. **La confiance des professionnels de santé** dans le biosimilaire considéré est bien évidemment le point clé puisque c'est sur leur conviction que repose la prescription de ces produits, et c'est eux qui vont convaincre le patient. « Un médecin convaincu est un médecin convaincant ».

4. Enfin, **les conditions d'accès au marché** qui dépendent de chaque pays vont exercer une influence conséquente. Trois leviers sont utilisés pour développer le marché des biosimilaires :
   - **Les référencements systématiques** au niveau des achats qui peuvent-être exclusifs comme en Pologne ou non exclusifs, avec ou sans ordre de priorité.
   - **Les modalités de prescription** qui peuvent inclure des quotas dans certains pays comme l'Allemagne
   - **La dispensation** avec l'autorisation de la substitution en pharmacie comme en France.

TABLE RONDE

UTILISATION DES BIOSIMILAIRES EN PRATIQUE, PARTAGE D'EXPÉRIENCES

Modérateur : **Marc-Olivier Bévierre** – Partner Cepton Stratégies

Intervenants : **Pr Yoram Bouhnik** – Chef du département de Gastroentérologie, unité INSERM

Béatrice Demaret – Présidente de l'Association Grandir

Dr Claudine Gard – Pharmacien des Hôpitaux/ Praticien Hospitalier à La Pitié-Salpêtrière

Gérard Raymond – Président de la Fédération Française de Diabétologie

Sonia Tropé – Directrice de l'Association ANDAR

BÉATRICE DEMARET,
PRÉSIDENTE DE L'ASSOCIATION GRANDIR

LE CAS DE L'HORMONE DE CROISSANCE : UN MODE D'ADMINISTRATION COMPLEXE

La somatropine a été le premier biosimiliaire introduit sur le marché. L'hormone de croissance est principalement prescrite à des enfants présentant un retard de croissance mais aussi à des enfants non déficitaires et dont la HAS a réévalué l'intérêt en 2011.
Ces traitements restent présents dans l'esprit du grand public du fait du scandale des hormones contaminées dans les années 80, et dont l'onde de choc perdure jusqu'à aujourd'hui. Même si le mode de fabrication actuel de la somatropine par génie génétique exclut toute possibilité de contamination, les parents demeurent extrêmement concernés par la sécurité des produits proposés. Ils doivent donc en premier lieu être rassurés sur l'innocuité du produit qui va être administré à leur enfant. Le deuxième point qui est abordé concerne l'efficacité tout en sachant que les discussions de 2011 ont pu semer quelques doutes.

Béatrice Demaret nous explique avoir réalisé une enquête de proximité tant au niveau de l'association qu'au niveau de ses collègues praticiens hospitaliers. Elle a constaté un déficit d'information net auprès des patients mais aussi des professionnels de santé.
Les endocrino-pédiatres ont été en mesure d'apporter une réassurance en matière de pureté des biosimilaires et donc de sécurité. Mais la problématique principale est liée au mode d'administration du produit qui s'effectue à l'aide d'un stylo injecteur au mécanisme complexe. L'hormone de croissance est un produit fragile qui a besoin d'être reconstitué au moment de son injection. Les différentes hormones disponibles diffèrent toutes en termes de reconstitution et d'administration, ce qui rend le switch très compliqué. Tout repose donc sur la prescription initiale effectuée par le spécialiste.

« La notion de biosimilaire n'existe pas pour les parents, c'est un non sujet »

PR YORAM BOUHNIK,
CHEF DU DÉPARTEMENT DE GASTROENTÉROLOGIE,
L'UNITÉ INSERM

EN RHUMATOLOGIE, LE BIOSIMILAIRE CHEZ TOUS LES NOUVEAUX PATIENTS

« Depuis septembre 2015, toute primo prescription d'infliximab est faite avec un biosimilaire mais le switch n'est pas considéré »

A la différence de l'hormone de croissance, il n'y pas de différence de conditionnement pour l'infliximab entre le princeps et le biosimiliaire, même si les infirmières peuvent les différencier car la pression des poches n'est pas la même, ce qui peut constituer un biais dans le cadre d'un essai en double aveugle. Mais pour le patient, il n'y a pas différence. Le **Pr Yoram Bouhnik** précise que lorsqu'on les interroge sur la question des biosimilaires, ils ne sont pas capables d'expliquer ce dont il s'agit et cela ne semble pas les préoccuper. La seule question qui va émerger va concerner la qualité du produit.

« Pour les patients la question est de savoir si à moindre coût, on peut être d'aussi bonne qualité et aussi efficace »

En pratique, le patient doit être au cœur du processus de décision et l'on a aujourd'hui assez d'arguments pour garantir la sécurité et l'efficacité des biosimilaires. Une fois encore, la question de confiance revient au premier plan et c'est ce qui ressort de l'enquête prospective observationnelle réalisée par **Pr Yoram Bouhnik** dans son service auprès de 40 patients traités par le médicament princeps.
Deux populations de patients sont toutefois à différencier : les patients naïfs de tout traitement qui peuvent être convaincus par le prescripteur sur la sécurité et l'efficacité du biosimiliaire par rapport au princeps, et les patients en cours de traitement pour qui le switch risque d'être vécu comme un déclassement. Un important travail de communication en liaison avec les associations de patients devra être mis en place si l'interchangeabilité doit être étendue aux patients en cours de traitement.
Par ailleurs, le **Pr Yoram Bouhnik** précise qu'un registre européen se met actuellement en place sur l'utilisation des biosimilaires de l'infliximab tant en gastro-entérologie qu'en rhumatologie et qu'il conviendra d'analyser avec prudence les résultats des études observationnelles car il est normal d'avoir des pertes de réponse avec les anti TNF alfa que ce soit avec les biosimilaires ou le princeps. Ce type d'élément ne doit donc pas venir fausser la réflexion autour de la prescription des biosimilaires.

SONIA TROPÉ,
DIRECTRICE DE L'ASSOCIATION ANDAR

L'INFORMATION DU PATIENT AU CENTRE DES PRÉOCCUPATIONS

Si la démonstration scientifique en matière de bioéquivalence est faite entre le biosimilaire et le médicament référence, le temps d'acceptation du patient n'est pas le même et une fois de plus, la force de conviction du prescripteur est essentielle pour créer le climat de confiance nécessaire au développement des biosimilaires.

Le passage d'un médicament classique « chimique » à un biomédicament ne va pas de soi. C'est une étape, affirme Sonia Tropé. Et si elle se félicite du fait de la reconnaissance de l'importance du rôle des associations de patients en matière d'information, il convient de bien préciser ce rôle. L'éducation thérapeutique n'a pas pour objet de convaincre les patients de prendre un biomédicament mais bien à améliorer leur état de santé en plaçant le patient comme acteur de sa prise en charge. Et si la conviction du prescripteur est fondamentale, se pose aussi la problématique de la substitution qui peut remettre en cause le lien de confiance établi entre le prescripteur et le patient.

« Un traitement qui marche bien, c'est un compagnon sur des pathologies chroniques »

Sonia Tropé insiste sur le fait que l'information du patient sur les biosimilaires ne doit pas se résumer à l'envoi d'une simple lettre circulaire, sans garantie de compréhension par le patient, ce qui revient à faire porter la problématique, dans le cadre de produit administré par voie veineuse, aux équipes de l'hôpital de jour. Elle remarque que les premiers biosimilaires en sous cutanés arrivent à la fin du mois de juin et qu'il va être nécessaire d'obtenir l'adhésion des patients car ces produits vont être distribués en officine. Il se pose donc la question de savoir à qui va être « abandonnée » l'information. C'est pour cette raison que le collectif CERBER (Comité d'Etudes et de Réflexion sur les Biosimilaires en Rhumatologie) a été créé. Sa première mission a été dévolue à l'information des patients en rhumatologie mais la brochure en cours de finalisation sera partagée avec les associations et services de gastro-entérologie et dermatologie.

Il convient donc de respecter les besoins des patients et de ne pas chercher à aller trop vite afin de ne pas risquer de rompre la confiance et augmenter la réticence des patients. La Haute Autorité de Santé met en avant la décision médicale partagée et Sonia Tropé insiste sur la notion de « démocratie sanitaire » et les différences de sensibilités existantes entre la France, les pays du Nord, plus « disciplinés », et les pays de l'Est ou le choix n'a pas été offert aux patients.

DR CLAUDINE GARD,
PHARMACIEN DES HÔPITAUX
PRATICIEN HOSPITALIER À LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

DONNER DE LA SOUPLESSE AU SYSTÈME

« Le médecin prescrit, le pharmacien dispense et suit, ils tracent l'évolution clinique et le dosage »

Claudine Gard a débuté son intervention en rappelant la façon dont s'est effectué le switch avec les facteurs de croissance hématopoïetiques : G-CSF en 2009, puis érythropoïétines en 2011. Considérant que les produits étaient équivalents, la commission centrale du médicament de l'APHP a pris la décision de ne fournir qu'un médicament au marché. Le pharmacien à l'hôpital n'a donc pas effectué de substitution mais a simplement demandé aux médecins de prescrire ce qui était disponible, et le switch s'est, le plus souvent, effectué naturellement et sans difficulté.

Pour les anti-TNF, les prescripteurs se sont posés plus de questions et des concertations ont eu lieu entre rhumatologues, internes et pharmaciens (il n'y pas de gastro-entérologie à la Pitié) sachant qu'au total environ 200 patients sont traités par infliximab et qu'il n'y a que quelques nouveaux patients par an. Les questions de qualité, d'efficacité, de sécurité, d'immunogénicité croisée et de médico-économie ont été discutées en commissions locales. En février 2016, il a été décidé de donner totale latitude aux prescripteurs sur la question des biosimilaires.

Le seul impératif, après la traçabilité, a concerné l'information au patient, même si en pratique l'information est peut-être différente lors des initiations que des switchs. Médecins et pharmaciens ont aussi partagé l'information avec les soignants afin de porter le même message. Tous les patients n'ont pas été switchés et cela s'est fait en concertation avec le médecin et le patient. Le Pr Yoram Bouhnik souligne l'importance de ne pas forcer les patients et de ne pas négliger un effet placebo potentiel. **Claudine Gard** précise que de nouveaux process de traçabilité ont été mis en place comme le suivi de l'évolution clinique associé aux dosages d'infliximabémie et d'anticorps.

Au cours du débat qui a suivi, la question s'est posée de savoir si les économies réalisées par les biosimilaires ne sont pas grevées par les mesures de surveillance supplémentaires. Il a été remarqué, fort à propos, que le fait de revoir les pratiques est un processus naturel et constitue une forme de progrès.

GÉRARD RAYMOND,
PRÉSIDENT DE LA FFD
(FÉDÉRATION FRANÇAISE DES DIABÉTIQUES)

LES BIOSIMILAIRES DANS LE DIABÈTE : UNE OPPORTUNITÉ POUR L'ENSEMBLE DES ACTEURS

« Avec le diabète on change de dimension »

C'est avec ces mots forts que **Gérard Raymond** entre dans le débat. En effet, 750 000 patients sont sous insuline ce qui entraine 250 millions d'euros de remboursement par an. La question des biosimilaires va vite devenir centrale, et cela d'autant que l'on est en médecine de ville chez le généraliste et non plus dans le cadre d'une administration à l'hôpital, ou d'une pathologie nécessitant un suivi hospitalier.

Les patients attendent un médicament qui les soigne et qui réponde à leur besoins et attentes. Rien ne sera possible sans la conviction du prescripteur. Un dialogue constructif avec le patient doit être réalisé, et ce d'autant qu'en matière d'insulinothérapie, l'usage et l'apprentissage sont très importants comme le soulignait d'ailleurs **Marc-Olivier Bévierre**. On comprend bien que si le biosimilaire n'est pas au niveau du princeps en termes de manipulation, les patients s'en détourneront. L'accompagnement des patients ne doit pas être négligé et les industriels ont probablement leur rôle à jouer.

Il conviendra par ailleurs de tirer les leçons de l'expérience des génériques, où l'on a pu constater des problèmes de prescriptions. Des efforts devront être portés tant sur les prescripteurs, les pharmaciens et les patients.

Pour **Gérard Raymond**, les associations de patients doivent s'accaparer de cette problématique dans toutes ces dimensions en matière d'information mais sur le volet économique. C'est en termes positifs qu'il constate l'évolution de la position de l'ANSM et appelle à plus de transparence dans les échanges avec les instances afin d'apporter au public une information à laquelle chacun pourra adhérer. Cette évolution de prise en charge doit par ailleurs pouvoir être évaluée, en particulier, au niveau de la pharmacovigilance par le pharmacien. Les biosimilaires constituent donc une grande chance pour l'ensemble des acteurs et cela doit se faire en transparence et en confiance.

« LES BIOSIMILAIRES EN 10 QUESTIONS »

1. ***Quelle est la différence entre un biosimilaire et un générique ?***
2. ***Quand a été découvert le 1er médicament biologique ?***
3. ***Quand a été lancé le 1er médicament biosimilaire en Europe ? Quand a été lancé le premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal ?***
4. ***Quelles sont les pathologies prises en charge avec des biomédicaments ?***
5. ***Quelles sont les étapes clés de production d'un biomédicament ou d'un biosimilaire ?***
6. ***Quels sont les critères essentiels pour qu'un biosimilaire obtienne une AMM ?***
7. ***Quelle est l'utilité des biosimilaires ?***
8. ***Qu'est-ce que la prise d'un biosimilaire change en pratique pour le patient ?***
9. ***Un médicament biosimilaire est-il aussi efficace et bien toléré que son biomédicament de référence ?***
10. ***Un biosimilaire doit-il être prescrit différemment par le médecin ?***

Pour découvrir les réponses en détails, rendez -vous sur le site Pfizer.fr :
http://www.pfizer.fr/medias/ressources/comprendre-les-biosimilaires-en-3-minutes

A propos de Pfizer : Ensemble, œuvrons pour un monde en meilleure santé®

Chez Pfizer, nous mobilisons toutes nos ressources pour améliorer la santé et le bien-être à chaque étape de la vie. Nous recherchons la qualité, la sécurité et l'excellence dans la découverte, le développement et la production de nos médicaments en santé humaine. Notre portefeuille mondial diversifié comporte des molécules de synthèse ou issues des biotechnologies, des vaccins mais aussi des produits d'automédication mondialement connus. Chaque jour, Pfizer travaille pour faire progresser le bien-être, la prévention et les traitements pour combattre les maladies graves de notre époque. Conscients de notre responsabilité en tant que leader mondial de l'industrie biopharmaceutique, nous collaborons également avec les professionnels de santé, les autorités et les communautés locales pour soutenir et étendre l'accès à des soins de qualité à travers le monde. Depuis près de 150 ans, Pfizer fait la différence pour tous ceux qui comptent sur nous. Pour en savoir plus sur nos engagements, vous pouvez visiter notre site Internet www.pfizer.fr.

PP-GEP-FRA-0031

TABLE RONDE

COMMENT INSTALLER LA CONFIANCE DANS CES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

Modérateur : **Alain Coulomb** – Président de Coopération Santé

Intervenants : **Corinne Blachier - Poisson** – Co-Responsable Groupe de travail Biosimilaires du CSIS / CSF

Gilles Bonnefond – Président de l'USPO (Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine)

Dr Jean-Luc Gallais – Spécialiste en Médecine Générale et en Santé Publique, MG France

Alain Olympie – Directeur de l'Association François Aupetit

Christelle Ratignier - Carbonneil –Directrice adjointe - Responsable du Département des Produits de Santé de la CNAMTS

CORINNE BLACHIER-POISSON,
CO-RESPONSABLE GROUPE DE TRAVAIL BIOSIMILAIRES DU CSIS/CSF

LES BIOSIMILAIRES : SUSCITER LA CONFIANCE

Les groupes de travail créés dans le cadre du Comité Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et des Comités Stratégiques de Filière (CSF) ont pour objectif de faire travailler ensemble l'administration, les industriels et les professionnels de santé. Le GT Biosimilaires, créé pendant l'été 2013, a pour mission de favoriser le développement des biosimilaires et de générer des économies de santé tout en assurant la sécurité des patients.

L'article 47 de la LFSS 2014 a eu le mérite de créer de l'intérêt et du débat sur le sujet mais aussi de la défiance. L'article 47 a été rédigé avec l'optique d'accélérer la pénétration des biosimilaires et a introduit la notion de la substitution en officine à l'initiation du traitement mais avec l'accord du médecin, ce qui se révèle difficilement applicable en pratique. Notons qu'aucun autre pays européen n'a encore instauré de système de substitution de la prescription du médecin par le pharmacien. Or, comme le souligne **Corinne Blachier-Poisson**, la question des biosimilaires se joue en premier lieu à l'hôpital et l'objectif principal doit être avant tout de susciter la confiance. Il convient de ne pas reproduire les erreurs commises avec les génériques qui ont été souvent présentés comme des médicaments au rabais.

« Aujourd'hui, l'objectif est de faire évoluer le cadre législatif en fonction des nouvelles recommandations de l'ANSM »

Le groupe de travail a donc poussé à une révision des recommandations de l'ANSM. Il a aussi travaillé sur l'information aux professionnels de santé, médecins et pharmaciens, afin de leur donner des outils pour favoriser le dialogue avec les patients. L'autre point a concerné les questions relatives à la traçabilité et au recueil des données au long cours. Ce travail de suivi doit être fait localement, ce qui pose la question des ponts qui doivent être établis entre les établissements hospitaliers et les officines. Il a aussi été recommandé par le groupe de créer une liste des biothérapies disponibles.

GILLES BONNEFOND,
PRÉSIDENT DE L'USPO (UNION DES SYNDICATS DES PHARMACIENS D'OFFICINE)

RENFORCER LE COUPLE MÉDECIN PHARMACIEN

Les patients ont besoin d'être rassurés et les subtilités sémantiques qui se greffent autour des biosimilaires risquent d'avoir un effet contre-productif en brouillant le message. C'est avec des mots forts que **Gilles Bonnefond** s'est engagé dans la discussion.

Certains pays n'ont pas d'états d'âme et l'exemple du Danemark est tout fait parlant. Les données de terrain comme celle de l'enquête NOR-SWITCH ont fait évoluer la position de l'ANSM qui ouvre la possibilité de l'interchangeabilité par le médecin (ou par le médecin et le pharmacien, ce qui n'est pas encore tranché). L'article 47, dans sa forme actuelle, est inopérant et le décret d'applicabilité n'est d'ailleurs pas sorti, il faut donc faire évoluer les choses.

« Le patient a besoin d'un traitement, c'est à dire un médicament adapté et efficace qui réponde à ses besoins »

Le pharmacien est celui vers lequel le patient se retourne quand il a une difficulté. Il est donc essentiel que le pharmacien trouve sa place dans le développement et l'accompagnement des médicaments biologiques et par extension, aux biosimilaires qui constituent les traitements de demain.

Gilles Bonnefond affirme haut et fort qu'il faut renforcer le couple médecin pharmacien et tirer de façon positive les leçons de la substitution générique. La confiance se joue sur le terrain et les professionnels de santé doivent parler d'une seule voix afin d'informer le patient, renforcer son adhérence au traitement et tout simplement donner aux biosimilaires leur statut de médicament, sans en faire quelque chose d'exceptionnel. Il ajoute par ailleurs que le bon usage de ces produits et leur apprentissage peuvent aussi trouver une place dans l'officine en recherchant l'acceptation des patients.

En termes de perspective, les biosimilaires offrent, pour les pharmaciens, l'opportunité d'aller plus loin avec la mise en place d'une évaluation en vie réelle de ces thérapeutiques, au-delà de la traçabilité, et faire remonter ces informations aux autorités de santé.

DR JEAN-LUC GALLAIS,
SPÉCIALISTE EN MÉDECINE GÉNÉRALE
ET EN SANTÉ PUBLIQUE, MG FRANCE

LES BIOSIMILAIRES IMPLIQUENT UN CHANGEMENT DU NIVEAU D'EXIGENCE

Les biosimilaires suscitent les questions qui sont toutes celles habituellement liées aux médicaments : bon usage, prudence, efficacité. Rien de tout cela ne devrait nous perturber mais les biosimilaires mettent particulièrement en exergue nos problèmes organisationnels et la difficulté à gérer le mille-feuille des intervenants simultanés ou consécutifs des parcours de soins.

« La question de confiance ne se décrète pas »

Par contre, nous devons agir sur les conditions nécessaires à l'établissement de celle-ci et la communication entre les parties prenantes doit en constituer la pierre angulaire. Nous avons vu que le cadre des pathologies susceptibles de bénéficier d'un biosimilaire est très variable puisqu'il va de la maladie rare, à celle très fréquente comme le diabète. Les pathologies associées et leurs traitements respectifs ne sont pas à négliger et le médecin généraliste sera en première ligne dès que surgira un effet secondaire réel ou supposé. Ces questions relatives à la pharmacovigilance et la iatrogénie médicale dans la « vraie vie » en pratique généraliste font d'ailleurs l'objet de réflexions européennes de l'EMA visant à améliorer l'accompagnement des médicaments en fonction de leur niveau de risque. L'excès d'informations morcelées nuisant à la lisibilité du parcours de soin, l'enjeu va consister à être en mesure d'extraire les informations utiles.

« Quand on a un acteur impliqué, comme l'est le médecin généraliste, on joue avec »

Jean-Luc Gallais observe que l'arrivée des biosimilaires va nécessiter d'augmenter le niveau d'exigence, tant sur le plan scientifique qu'organisationnel, pour optimiser la traçabilité et la surveillance. Le CSIS et d'autres intervenants ont insisté sur la question de confiance qui va s'avérer déterminante. 90 % de la population a confiance en son médecin traitant généraliste. La circulation de l'information et la décision partagée sont à la base du climat de confiance que l'on cherche à obtenir. Le développement des biosimilaires n'est pas qu'une question d'économie et de sécurité des soins mais aussi une notion d'« empowerment » au sens anglo-saxon du terme, c'est à dire de l'engagement de chaque patient sur sa propre santé.

CHRISTELLE RATIGNIER-CARBONNEIL,
DIRECTRICE ADJOINTE - RESPONSABLE DU
DÉPARTEMENT DES PRODUITS DE SANTÉ DE LA CNAMTS

TOUT NE SE RÉSUME PAS À L'ÉCONOMIE

Christelle Ratignier-Carbonneil a pris la balle au bond et a débuté son intervention en rappelant quelques vérités. La genèse d'un biosimilaire est de réaliser des économies mais qu'au-delà, ces traitements cristallisent tous les fantasmes autour du médicament. Pour dépassionner le débat, il suffit de revenir à ce dont a besoin un prescripteur et un patient. A savoir : une indication thérapeutique bien posée et une molécule avec son mode d'action qui permet de répondre au besoin. Le médicament de référence ou princeps et le biosimilaire sont équivalents en terme de mode d'action, cela a été démontré par des études cliniques. Ils partagent la même DCI (Dénomination Commune Internationale) et ce n'est pas une question de marque.

La loi du 29 décembre 2011 oblige, depuis le 1er janvier 2015, le prescripteur à prescrire en DCI et cela met en avant ce qui est essentiel : la molécule et son mode d'action. C'est un premier pas pour le prescripteur et le patient pour la reconnaissance des biosimilaires.

Concernant les indications d'AMM, les essais sont demandés dans l'indication principale pour rechercher d'éventuelles différences puis les autres indications sont effectivement extrapolées. Ce principe est déjà largement accepté et appliqué depuis des années ; il convient de rappeler ici l'exemple des immunoglobulines qui sont au départ, indiquées dans les déficits immunitaires primitifs mais aussi, par extrapolation, dans des traitements d'immunomodulation en neurologie ou en rhumatologie.

Concernant l'information, **Christelle Ratignier-Carbonneil** insiste sur l'importance de travailler sur la notion de décision partagée plutôt qu'une communication visant à répondre à des questions parfois anxiogènes. La prescription de biosimilaires capitalise sur toute l'expérience du médicament princeps, c'est un point important qui doit permettre de convaincre les prescripteurs du bien-fondé de ces médicaments. Il s'agit donc en premier lieu au niveau de la CNAMTS, de communiquer auprès de cette cible et c'est en gagnant cette confiance, que les professionnels seront convaincants auprès de leurs patients et seront en mesure de délivrer une information éclairée et juste.

En dernier lieu, c'est l'expérience utilisateur des biosimilaires qui sera le juge de paix. Comme on l'a vu, la voie d'administration et le confort d'administration peuvent s'avérer des paramètres capitaux. Tout ne se résume pas à une question de prix ou d'incitation financière et si l'on veut réussir le développement de ces produits, l'accompagnement autour de leurs usages doit faire partie de l'évaluation, comme l'expliquera le **Pr Jean-François Bergman** dans sa conclusion.

Au cours du débat qui a suivi, **Robert Dahan**, a souligné l'importance de mettre en avant les biosimilaires en tant que vecteur de l'innovation. Leur succès rapide est une condition essentielle si l'on veut accueillir les nouvelles thérapeutiques de demain. Le discours doit donc, d'une certaine manière, assumer ces produits comme des « agents économiques », comme l'ont fait les Danois. Cela devrait permettre d'éviter de tomber dans le piège d'une trop grande complexification et risquer de générer de la confusion.

ALAIN OLYMPIE,
DIRECTEUR DE L'AFA (ASSOCIATION FRANÇOIS AUPETIT)

UN SUJET QUI DOIT IMPLIQUER TOUS LES ACTEURS

L'arrivée des biosimilaires n'a pas semblé poser de problème au premier abord avec la prise de position de garder le princeps pour les malades déjà sous traitement. Mais après l'emballement qui a suivi la sortie de l'article 47 dans les « milieux autorisés », on a pu avoir l'impression que le message ne cessait de se brouiller. L'appel de lot unique de l'infliximab à l'APHP en février 2015 a suscité une interpellation de la part de l'association François Aupetit, notamment après des déclarations des responsables de l'HAS et l'ANSM lors d'un congrès en juin.

Depuis, un hôpital parisien a switché ses patients avec une lettre d'information très contestable. Dès lors, l'AFA a mobilisé les autres associations pour demander au Ministère et à l'ANSM une position claire sur l'information des patients, la traçabilité des produits et le respect de la prescription notamment dans le principe de précaution en attendant des résultats de recherche dans toutes les pathologies concernées qui ne sauraient tarder.

Il est important de rappeler que les biothérapies sont envisagées après un parcours thérapeutique difficile pour le patient. Les informations disponibles sur internet peuvent l'alarmer. Le message se complexifie d'autant avec l'arrivée des biosimilaires qui n'intéressait pas grand monde dans le milieu médical jusqu'à il y a quelques mois. Il en résulte un manque d'information général et que le patient est livré à lui-même. Les questions de confiance et de discours de médecin sont donc majeurs.

« Les biothérapies et les biosimilaires, c'est l'affaire de tous »

L'AFA a participé à une enquête européenne qui s'est, entre autre, intéressée à la fiabilité de l'information sur les traitements et les autorités de santé sont en dernière position. Il va donc falloir travailler tous ensemble pour qu'il n'y ait pas de message ambigu sur les biosimilaires.

GÉRARD BAPT,
DÉPUTÉ DE HAUTE GARONNE

L'ARTICLE 47 : UNE MALADRESSE RÉVÉLATRICE D'UNE FRANCE RÉTIVE

Nous avons vu que le débat sur les biosimilaires a été initié par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) puis au sein du CSIS en 2013. La publication de l'article 47 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2014, avant la sortie des premières réflexions du groupe, a été précipitée.

Dans sa première formulation, l'article a été longuement discuté au Parlement avec l'idée qu'il était nécessaire de se doter d'un cadre législatif pour contrôler l'arrivée des biosimilaires, d'autant qu'à l'époque le risque potentiel de réactions immunitaires croisées pouvait susciter des inquiétudes. Le décret d'application qui devait suivre et préciser les modalités de la substitution et de la procédure de création d'une liste de référence (répertoire) des biosimilaires n'a pas été publié comme nous l'avons vu. La loi, en l'état, était difficilement applicable. Il en a résulté un certain trouble. Malaise entretenu par l'OPECST (Office Parlementaire pour les Choix Scientifiques et Techniques) qui a demandé à être consulté pour la rédaction du décret.

« J'attends de pied ferme le mois de septembre pour voir comment l'administration va réécrire cet article 47 »

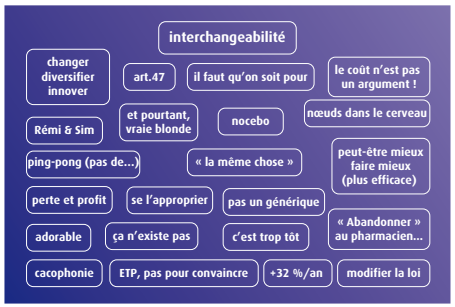
Le prochain PLFSS 2017 devrait permettre de remettre les choses en ordre et peut-être replacer le débat sur la question économique. Des études cliniques, non encore publiées, réalisées en pays nordiques semblent être rassurantes...

PR. JEAN-FRANÇOIS BERGMANN,
CHEF DU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE INTERNE. GROUPE HOSPITALIER LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS,
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE. UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT

LE GRAND TÉMOIN

Grand témoin des débats, **Jean-François Bergmann**, a dans un premier temps souligné les temps forts de la discussion et a insisté sur le fait que la notion de sécurité a primé sur les questions d'efficacité. Une efficacité qui semble d'ailleurs acquise pour l'ensemble des interlocuteurs. Il est ensuite revenu sur la question du choix et a fait une remarque malicieuse en observant que l'acceptation des biosimilaires par les patients et professionnels de santé était un gage de bonne éducation à la santé. Une observation vérifiée par des études scientifiques qui prouveraient, en effet, que les biosimilaires ont de meilleurs résultats en vie réelle que les médicaments princeps car les patients qui les choisissent sont mieux éduqués sur leur pathologie et plus observants. Les enjeux de pouvoirs et le corporatisme ont été vigoureusement dénoncés et en creux, **Jean-François Bergmann**, s'étonne que la force et le poids de l'AMM n'aient pas été suffisamment mis en avant :

L'AMM est un gage de qualité.



« Notre problématique est vraiment là, il est nécessaire de valoriser le travail fait par les agences européennes et nationales de sécurité sanitaire »

Il peut exister en France, des tiraillements entre l'ASNM et l'HAS sur des questions de Service Médical Rendu, c'est à dire sur la quantité d'effet. Mais pour les Agences européennes, l'efficacité existe et le regard est avant tout porté sur la sécurité.

Le Pr Jean-François Bergmann a noté que l'expérience de switch du Remicade vers son biosimilaire réalisée à Cochin depuis novembre 2015 avec le soutien des pharmaciens, des gastro-entérologues, des rhumatologues et des internistes n'a pas été discutée, tout en reconnaissant que l'information au patient n'a pas été optimale. Mais si la méthodologie est discutable, aucun effet indésirable n'a été signalé et d'insister sur le fait que les données cumulées sont toutes concordantes : il n'y a pas de risque à la substitution.

Tout est une question de gestion des peurs et de pouvoir.

La substitution :

- les malades en ont peur,
- les médecins en ont peur,
- même les industriels en ont peur,
- même les pharmaciens en ont peur.

Imposer la substitution c'est prendre le risque du rejet, affirme-t-il et **l'interdire, c'est nourrir la psychose.** Ce n'est pas en modifiant le vocabulaire et en parlant d'interchangeabilité que l'on changera la donne.

« Rappelons qu'il y a moins de différences entre un biosimilaire 2015 et un princeps 2015, qu'entre un princeps 2005 et un princeps 2015 »

En matière d'éducation thérapeutique, il est clair que médecins et pharmaciens doivent se former au bon usage et d'une manière plus générale, aux biologiques et aux biosimilaires. L'éducation à la santé de la population, et non seulement des patients, semble être aussi un bon vecteur de la dédramatisation. Enfin, le Pr Bergmann a conclu sur les notions de service rendu au malade, d'aide à la recherche, d'études en vie réelle, de traçabilité... ces sujets doivent être considérés de façon systématique. Le mieux disant n'étant pas forcément le moins cher ; un bon biosimilaire doit pouvoir mieux faire en terme de service rendu au sens large, tout en étant pareil en terme de rapport efficacité/tolérance.

En savoir plus... sur **COOPÉRATION SANTÉ**

Cette association, loi 1901, est unique en son genre. Elle vise à améliorer la coopération entre tous les acteurs du système de santé pour mieux servir le patient.

COOPÉRATION SANTÉ rassemble des associations de patients, des industriels du médicament, des professionnels de santé, des médecins et pharmaciens, et bien d'autres partenaires qui ont un point commun : la santé.

« Faire mieux avec les mêmes moyens est assurément la démarche fondatrice de Coopération Santé. Il ne s'agit pas de faire appel à de nouveaux acteurs, mais de créer du lien entre eux, pour que ceux-ci se connaissant mieux, travaillent mieux ensemble », tel est le slogan choisi par Alain Coulomb, Président de Coopération Santé, pour résumer nos objectifs.

Coopération Santé part d'une idée simple : **coordonner et coopérer.**

Rejoignez-nous :
annedeboismenu@orange.fr
www.cooperation-sante.fr

Coopération Santé

SANDOZ
Biopharmaceuticals
a Novartis Company

Une expertise
en biotechnologie

Sandoz, pionnier des biosimilaires
30 ans d'expérience dans le domaine des biomédicaments et plus de 10 ans dans le développement des biosimilaires[1] avec 3 molécules commercialisées.[2]

5 molécules sont en développement
avec de nombreux essais cliniques en cours.[2]

Sandoz leader des biosimilaires
1er sur le marché des biosimilaires au plan mondial[2] et **25 médicaments biologiques** produits pour les laboratoires pharmaceutiques.[1]

(1) Sandoz building on 30 years of biomanufactoring experience (en ligne) http://www.sandoz-biosimilars.com/aboutus/manufacturing-biosimilars.shtml (page consultée le 07/06/2016).
(2) Novartis Annual Report 2015, p.51.

PPR 2210716 - JUIN 2016

« Faire mieux avec les même moyens est assurément la démarche fondatrice de Coopération Santé. Il ne s'agit pas de faire appel à de nouveaux acteurs, mais de créer du lien entre tous les acteurs, pour que ceux-ci se connaissent mieux, travaillent mieux ensemble. »

Alain Coulomb, Président de Coopération Santé

Coopération Santé
Association loi 1901

coopération-santé@orange.fr
annedeboismenu@orange.fr
www.cooperation-sante.fr

Textes : Agnès Lara - Photos : © Clémence Hérout - Réalisation : MALICE agencemalice.fr

Mentions légales N W 343008890 SIRET 441 757 762 00022