

# Les biosimilaires

---

DÉFINITION - LÉGISLATION - LITTÉRATURE - CONCLUSION

# Définition

---

# Définition

---

L'ANSM donne la définition suivante :

« Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament **biologique** de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biologiques ou biomédicaments, sont obtenus par un **procédé biotechnologique** qui implique une source biologique (protéines, cellules...). »<sup>1</sup>

C'est comme un générique mais pour une biomolécule à la différence :

- La production et la législation sont différents.
- Les preuves de similarité de synthèse sont plus stricte.

1.ANSM. Les médicaments biosimilaires. Available at: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0). (Accessed: 24th November 2017)

# Listes des princeps et biosimilaires (1)

---

Substance active	Référence	Biosimilaire
Enoxaparine	Lovenox	Inhia Thorinane
Epoetine	Eprex	Abseamed Binocrit Epoetine alpha hexal Retacrit Silapo
Filgrastim	Neupogen	Accofil Filgrastim hexal Grastofil Nivestim Ratiograstim Tevagrastim Zarzio

En rouge les spécialisées disponibles à la pharmacie

# Listes des princeps et biosimilaires (2)

---

Substance active	Référence	Biosimilaire
Infliximab	Remicade	Flixabi Inflectra Remsima
Insuline glargine	Lantus	Abasaglar Lusduna
Rituximab	Mabthera	Truxima

En rouge les spécialisées disponibles à la pharmacie

# L'interchangeabilité

---

L'ANSM donne la définition suivante :

« L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement. »<sup>1</sup>

Le changement de la molécule de référence au biosimilaire n'induit pas d'obligation supplémentaire

1.ANSM. Les médicaments biosimilaires. Available at: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0). (Accessed: 24th November 2017)

# Legislation

---

# Textes réglementaires

---

- **Décision du 18/09/2017 - Inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du CSP**
  - « Une fois la délivrance d'un médicament biologique similaire effectuée, la substitution ne pourra s'opérer par la suite pour un patient donné, qu'en vue de délivrer le même médicament biologique similaire que celui délivré précédemment, afin d'assurer une continuité dans le traitement. »
  - Le changement médicament de référence vers le biosimilaire ne devait être réalisé qu'une seule fois.
- **Décision du 13/10/2017 - Inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du CSP**
  - « La présente décision **annule et remplace** la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du 18 septembre 2017 »
  - Disparition de la notion de changement unique.
  - Flou légale permettant à chaque ES d'être libre sur cette idée.

Donc possibilité légale de changer le bio médicament à chaque venue du patient mais  
est-ce bénéfique pour le patient ?



# Littérature

---

# Etude NOR-SWITCH

---

# Etude NOR-SWITCH - Population

---

## Type d'étude

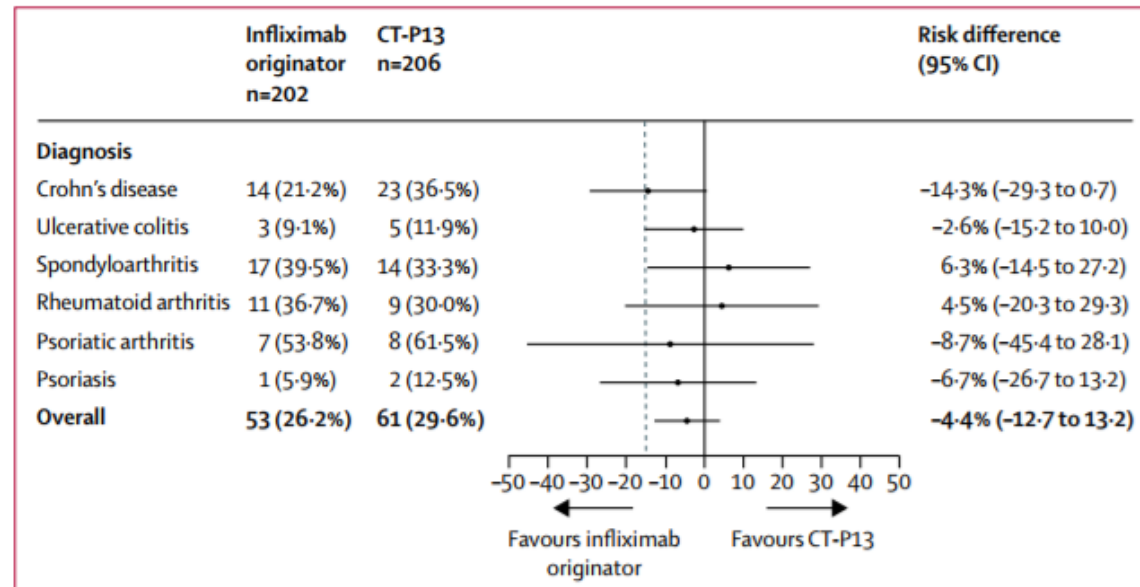
- Double aveugle
- Randomisée en 1:1 (Reference vs biosimilaire)
- Multicentrique
- Suivie sur 52 semaines
- Test de non-infériorité à 15%
- Norvege

481 patients inclus

	Reference	Biosimilaire
Effectifs	241	240
Pathologie		
Crohn	78 (32%)	77 (32%)
Colite ulcéreuse	42 (20%)	46 (19%)
Spondylarthrite	45 (19%)	46 (19%)
PR	39 (16%)	38 (16%)
Psoriasis arthritique	14 (6%)	16 (7%)
Psoriasis	18 (7%)	17 (7%)

# Etude NOR-SWITCH – Résultats (1)

## Aggravation de la pathologie



Pas de différence entre le bio similaire et le médicament de référence

# Etude NOR-SWITCH – Résultats (2)

## Tolérance du traitement

### Effets secondaires :

- Nombre d'évènement / nombre de patient
- SUSAR = Effets secondaires grave non attendus
- Pas de différence significative

### Immunogénicité :

- Taux d'ADAb<sup>1</sup> similaire dans les deux groupes

	Infliximab originator (n=241)	CT-P13 (n=240)
<b>Overview</b>		
SUSAR	0	0
Serious adverse events	32/24 (10%)	27/21 (9%)
Adverse events	422/168 (70%)	401/164 (68%)
Adverse events leading to study drug discontinuation*	18/9 (4%)	9/8 (3%)
<b>Most frequent treatment-emergent adverse events</b>		
Nasopharyngitis	29/23 (10%)	28/25 (10%)
Urinary tract infection	19/14 (6%)	9/7 (3%)
Skin rash	7/7 (3%)	14/13 (5%)
Headache	10/10 (4%)	8/7 (3%)
Arthralgia	12/11 (5%)	6/6 (3%)
Sinusitis	13/13 (5%)	4/3 (1%)
Infusion-related reaction	10/10 (4%)	5/4 (2%)
Influenza-like illness	7/7 (3%)	7/7 (3%)
Respiratory tract infection	4/4 (2%)	11/10 (4%)
Gastroenteritis	7/7 (3%)	6/6 (3%)

1 : Anti-drug antibody

# Etude NOR-SWITCH – Conclusion

Etude avec ses forces et ses faiblesses

Possibilité d'un switch car :

- Pas de perte de chance pour le patient
- Pas de profil de tolérance différent

Point fort	Limitation
Randomisée , double aveugle	Critères d'aggravation de la pathologie diffère pour chaque pathologie
Etude de non infériorité	Valeur de test statistique à 15%
Toutes les indications de l'infliximab sont représentées	Patients inclus sur des critères clinique et non clinicobiologique
Etude de l'efficacité et de tolérance	Protocole ne définit pas le notion de patient stable
Etude indépendante	Pas de réalisation d'endoscopie pour les MICI
Suivie des biomarqueurs	

**Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice :  
The experience of Cochin University Hospital, Paris, France.**

---

# Etude COCHIN - Population

---

## Type d'étude

- Observationnelle prospective
- Patients ayant reçu au moins 3 injections d'infliximab switché sous biosimilaire
- Débuté en Octobre 2015 et fini en Juin 2016

## 260 patients inclus

- 31 patients présentent une PR
- 131 patients présentent une spondylarthrite ankylosante
- 64 présentent une MICI



# Etude COCHIN – Résultats (1)

---

201 (77,2%) des patients toujours traité par biosimilaire à la fin de l'étude

- 47 (79,7%) patients ont arrêté pour « inefficacité ».
- 5 (8,5%) patients ont arrêté à cause d'effet secondaire.
- 6 (10,2%) patients ont été perdu de vue.
- 1 (1,7%) patiente a arrêté car elle était enceinte.

Aucun facteur clinique ou biologique ne sont associé à la poursuite ou au maintien du biosimilaire

- Inefficacité du traitement basé sur le ressenti du patient => effet nocébo et/ou effet d'attribution

Pas d'augmentation des effets indésirables

# Etude COCHIN - Conclusion

---

Conclusion similaire à l'étude NOR-SWITCH

Possibilité d'un switch car :

- Pas de perte de chance pour le patient à part un possible effet psychologique
- Pas de profil de tolérance différent

# Conclusion

---

# Conclusion

---

Les biosimilaires sont un moyen de faciliter la prise en charge du patient et diminuer le coût de la prise en charge.

Les deux études prouvent bien que le switch du produit de référence au biosimilaire n'entraîne pas de perte de charge ni une tolérance différente.

Mais *quid* de switch multiple

- Risque de formation de ADA b accru si switch multiple ?
- Si problème de tolérance comment savoir à quel produit imputer le problème
-