



HAL
open science

Que pensent les patients de l'interchangeabilité d'un médicament biologique vers un biosimilaire ? Enquête auprès de patients chroniques traités par infliximab

Adeline Roche

► To cite this version:

Adeline Roche. Que pensent les patients de l'interchangeabilité d'un médicament biologique vers un biosimilaire ? Enquête auprès de patients chroniques traités par infliximab. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01945006

HAL Id: dumas-01945006

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01945006v1>

Submitted on 10 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017

**QUE PENSENT LES PATIENTS DE L'INTERCHANGEABILITÉ D'UN
MÉDICAMENT BIOLOGIQUE VERS UN BIOSIMILAIRE ?
ENQUÊTE AUPRÈS DE PATIENTS CHRONIQUES TRAITÉS PAR
INFLIXIMAB.**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Adeline ROCHE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 19/12/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Benoit ALLENET

Membres :

Mme le Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA (directrice de thèse)

M. le Professeur Bruno BONAZ

M. le Docteur Daniel BURLET

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACTNE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 JR : Jean Roget
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
 D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
 D3 : Département « Origine, Obtenir et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
 D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
 D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
 D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, merci pour votre soutien, vos conseils et votre aide.

Au Professeur Benoit ALLENET, d'avoir accepté de juger mon travail et de présider ce jury de thèse.

Au Professeur Bruno BONAZ, de participer à ce jury de thèse et pour l'intérêt que vous portez à cette étude.

Au Docteur Daniel BURLET, d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse et pour m'avoir transmis, dès mes débuts au comptoir, les valeurs du métier du pharmacien d'officine.

Aux patients qui ont bien voulu participer aux entretiens.

Aux équipes d'HDJ d'Hépatogastro-entérologie, de Rhumatologie et de Médecine interne pour leur accueil et pour m'avoir permis de réaliser les entretiens auprès des patients.

A l'équipe de la pharmacie BURLET MERMET : Christian, Daniel, Gisèle, Isabelle, Natacha et Xavier, pour m'avoir accueillie depuis ma 3^{ème} année au sein de votre officine, pour votre gentillesse et toutes les connaissances que vous m'avez apportées. Je n'oublierai jamais ma pharmacie au cœur de mes montagnes.

A toute l'équipe de la pharmacie des Eaux Claires : Mr Jardillier, Mme Peyramond, Alette, Claire, Chloé, Delphine, Gilbert, Laetitia, Laurence, Marie, Martine, Monia, Nelly, Sandra, Sonia et Stéphanie, de m'avoir permis de terminer mes études au cours de mon stage de 6^{ème} année et débiter ma carrière de pharmacien d'officine en votre compagnie. Merci pour votre accueil, votre soutien et votre gentillesse.

A mes parents adorés, pour votre énorme soutien tout au long de ces études, pour la motivation que vous m'avez donnée chaque jour et pour votre patience. Vous n'aurez plus à dire : « Adeline révise, Adeline travaille ! » Merci pour tout, j'ai tellement de chance de vous avoir. Je vous aime.

A Adam, toi qui partage ma vie depuis bientôt 6 ans, je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi, de me soutenir au quotidien et de me supporter quoi qu'il arrive ! Merci pour tout l'amour que tu me donnes. Je t'aime.

A Christiane, tu es une marraine en or sur qui j'ai toujours pu compter.

A ma famille et à ma belle famille qui ont cru en moi tout au long de mes études.

A Aurélie, Baptiste, Elsa, Emilie mes cousins/cousines pour tous ces souvenirs en votre compagnie : repas, balades, jeux, dinettes, fous rires, sports et j'en passe...

A mes amis d'enfance, de collège et de lycée, que je n'oublie pas, j'espère que l'on va pouvoir se revoir plus régulièrement maintenant que les études sont finies.

A mes amies de la fac de pharmacie : Anaïs, Anne-Laure, Auréliane, Célia, Charlotte, Estelle, Laura pour avoir partagé ces 6 années d'étude ensemble. On a enfin fini ☺. Sans oublier **Zoé et Manon** avec qui j'ai partagé mes « superbes » premières années d'études de pharmacie. J'espère que l'on ne se perdra pas de vue. Bonne continuation les filles, en espérant vous revoir très vite.

A mes amis grenoblois Adrien, Alicia, Cosette, Guillaume merci pour votre amitié et votre soutien.

En mémoire à mes grands parents : Mémé Lulu, Pépé Marcel, Mémé Olga et Pépé Louis, qui nous ont quittés, j'espère que vous êtes fiers de moi. Vous me manquez...

Merci à ceux que j'aurais pu oublier

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des figures	10
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations	13
Introduction.....	14
PARTIE 1 : Du médicament biologique au Biosimilaire	16
1. Médicaments biologiques ou Biomédicaments	16
1.1 Définition	17
1.2 Différences entre molécules biologiques et chimiques	17
2. Médicaments biologiques similaires ou Biosimilaires.....	19
2.1 Cadre réglementaire des médicaments biosimilaires	21
2.2 Extrapolation d'indications.....	23
2.3 Interchangeabilité et Substitution.....	24
2.4 Groupe biologique similaire	26
3. Infliximab : molécule complexe.....	28
PARTIE 2 : L'infliximab princeps et ses biosimilaires : études cliniques.....	32
1. Etudes d'équivalence	32
2. Points de vue des professionnels de santé face aux biosimilaires de l'infliximab	35
3. Etudes de switch de l'infliximab princeps vers un biosimilaire.....	38
PARTIE 3 : Enquête auprès des patients : que pensent-ils du switch ?.....	48
1. Objectifs de l'étude	48
2. Matériels et méthodes	48
2.1 Population et durée de l'étude	48
2.2 L'entretien	49
2.2.1 Type d'entretien	49
2.2.2 Déroulement de l'entretien.....	49
2.2.3 Analyses qualitatives des données.....	51
3. Résultats	51
3.1 Patients MICI	51
3.1.1 Profil des patients.....	51
3.1.1.1 Critères sociodémographiques.....	51
3.1.1.2 Concernant la pathologie des patients.....	53
3.1.1.3 Concernant leurs traitements spécifiques MICI	54

3.1.2	Avis des patients concernant les médicaments génériques	55
3.1.3	Connaissances des patients sur les biosimilaires	55
3.1.4	Réponses des patients quant à leur avis sur le switch du Remicade® vers le biosimilaire Inflectra®	56
3.1.4.1	Concernant les patients donnant plutôt leur accord pour un éventuel switch (N = 43 patients).....	57
3.1.4.2	Concernant les patients ambivalents quant au switch : N = 12 patients	61
3.1.4.3	Concernant les patients refusant le switch : N = 21 patients.....	63
3.2	Patients de Rhumatologie	67
3.2.1	Profil des patients.....	67
3.2.1.1	Critères sociodémographiques.....	67
3.2.1.2	Concernant la pathologie des patients.....	69
3.2.1.3	Concernant leurs traitements spécifiques à leur maladie rhumatismale	69
3.2.2	Avis des patients concernant les médicaments génériques	70
3.2.3	Connaissances des patients sur les biosimilaires	71
3.2.4	Réponses des patients quant à leur avis sur le switch du Remicade® vers le biosimilaire Inflectra®	71
3.2.4.1	Concernant les patients donnant plutôt leur accord pour un éventuel switch (N = 13 patients).....	72
3.2.4.2	Concernant les patients ambivalents quant au switch : N = 4 patients	74
3.2.4.3	Concernant les patients refusant le switch : N = 8 patients.....	76
3.3	Patients de Médecine interne	78
3.3.1	Profil des patients.....	78
3.3.1.1	Critères sociodémographiques.....	78
3.3.1.2	Concernant la pathologie des patients.....	79
3.3.1.3	Concernant leurs traitements spécifiques à leur maladie inflammatoire.....	80
3.3.2	Avis des patients concernant les médicaments génériques	81
3.3.3	Connaissances des patients sur les biosimilaires	81
3.3.4	Réponses des patients quant à leur avis sur le switch du Remicade® vers le biosimilaire Inflectra®	82
3.3.4.1	Concernant les patients donnant plutôt leur accord pour un éventuel switch : N = 3 patients.....	82
3.3.4.2	Concernant les patients refusant le switch : N = 2 patients.....	83
4.	Discussion	84
4.1	Avantages et limites de l'enquête	84
4.2	Profils des patients	85
4.3	Apports de cette enquête	86
4.3.1	Connaissances des biomédicaments et des biosimilaires.....	87

4.3.2	Avis des patients concernant les médicaments génériques	88
4.3.3	Avis des patients sur le possible switch de leur traitement par infliximab princeps vers un biosimilaire d'infliximab.....	89
4.4	Importance de l'information transmise aux patients : proposition de deux outils de communication.....	95
4.5	Place des pharmaciens d'officine dans la substitution des médicaments biosimilaires...	97
	Bibliographie.....	102
	Annexes	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition par classe pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France en 2014.....	16
Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaire des biomédicaments de 2010 à 2014 en France.....	17
Figure 3 : Différence de taille et de structure entre molécule chimique (exemple du paracétamol) et biologique (exemple de infliximab).....	18
Figure 4 : Différence d'origine entre médicaments chimiques et médicaments biologiques	18
Figure 5 : Processus de développement d'un biosimilaire.....	22
Figure 6 : Nombre de modifications des procédés de fabrication de ces biomédicaments après l'obtention de leur AMM.....	23
Figure 7 : Différences de perceptions des patients au sujet des biosimilaires selon leur niveau de connaissance du concept	46
Figure 8 : Différences de perceptions des patients connaissant le concept de biosimilaire au sujet des biosimilaires et des biomédicaments.....	47
Figure 9 : Répartition des patients par sexe.....	51
Figure 10 : Répartition des patients par catégorie socioprofessionnelle.....	52
Figures 11 et 12 : Répartition des patients selon leur situation familiale.....	52
Figure 13 : Profil tabagique des patients.....	53
Figure 14 : Répartition des patients par type de MICI	53
Figure 15 : Ancienneté de la maladie en fonction de l'année du diagnostic	53
Figure 16 : Nombre de lignes thérapeutiques antérieures au Remicade®	54
Figure 17 : Répartition des patients selon leur tolérance à l'infliximab princeps.....	54
Figure 18 : Répartition des patients selon leur tolérance aux traitements MICI antérieurs à l'infliximab princeps	54
Figure 19 : Perceptions des génériques : Etes vous plutôt pour ou contre les génériques?	55
Figure 20 : Connaissances des patients concernant les biosimilaires et Inflectra® : Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires et de l'Inflectra® ?.....	55
Figure 21 : Avis des patients MICI sur le switch du Remicade® vers son biosimilaire : Seriez vous d'accord pour switcher ? (N=76).....	56
Figure 22 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients en accord avec le switch	57
Figure 23 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients ambivalents quant au switch	61

Figure 24 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses négatives mentionnées par les patients refusant le switch	63
Figure 25 : Répartition des patients par sexe.....	67
Figure 26 : Répartition des patients par catégorie socioprofessionnelle.....	67
Figures 27 et 28 : Répartition des patients selon leur situation familiale.....	68
Figure 29 : Profil tabagique des patients.....	68
Figure 30 : Répartition des patients par type de maladies rhumatismales	69
Figure 31 : Ancienneté de la maladie en fonction de l'année du diagnostic	69
Figure 32 : Nombre de lignes thérapeutiques antérieures au Remicade®	69
Figure 33 : Répartition des patients selon leur tolérance à l'infliximab princeps.....	70
Figure 34 : Répartition des patients selon leur tolérance aux traitements pour leur maladie rhumatismale antérieurs à l'infliximab princeps.....	70
Figure 35 : Perception des génériques : Etes vous plutôt pour ou contre les génériques?.....	70
Figure 36 : Connaissances des patients concernant les biosimilaires et l'Inflectra® : Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires et de l'Inflectra® ?.....	71
Figure 37 : Avis des patients de Rhumatologie sur le switch du Remicade® vers son biosimilaire : Seriez vous d'accord pour switcher ? (N = 25)	72
Figure 38 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients en accord avec le switch	72
Figure 39 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients ambivalents quant au switch	74
Figure 40 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients refusant le switch	76
Figure 41 : Répartition des patients par sexe.....	78
Figure 42 : Répartition des patients par catégorie socioprofessionnelle.....	78
Figures 43 et 44 : Répartition des patients selon leur situation familiale.....	79
Figure 45 : Profil tabagique des patients.....	79
Figure 46 : Ancienneté de la maladie en fonction de l'année du diagnostic	79
Figure 47 : Nombre de lignes thérapeutiques antérieures au Remicade®	80
Figure 48 : Répartition des patients selon leur tolérance à l'infliximab princeps.....	80
Figure 49 : Répartition des patients selon leur tolérance aux traitements antérieurs à l'infliximab princeps	80
Figure 50 : Perceptions des génériques : Etes vous plutôt pour ou contre les génériques?	81
Figure 51 : Connaissances des patients concernant les biosimilaires et Inflectra® : Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires et d'Inflectra® ?	81

Figure 52 : Avis des patients de Médecine interne sur le switch du Remicade® vers son biosimilaire : Seriez vous d'accord pour switcher ? (N = 5)	82
--	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Données requises pour l'évaluation d'un produit biosimilaire et d'un produit générique. (CMC = Chemistry Manufacturing Control).....	21
Tableau II : Liste des médicaments biosimilaires approuvés par l'EMA en septembre 2017	27
Tableau III : Réponses des patients donnant leur accord pour le switch.....	58
Tableau IV : Réponses des patients ambivalents quant au switch	61
Tableau V : Réponses des patients refusant le switch	64
Tableau VI : Réponses des patients donnant leur accord pour le switch	73
Tableau VII : Réponses des patients ambivalents quant au switch	75
Tableau VIII : Réponses des patients refusant le switch	76
Tableau IX : Réponses des patients donnant leur accord pour le switch.....	82
Tableau X : Réponses des patients refusant le switch	83

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACR** : Critères de réponse l'American College of Rheumatology
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ASAS** : Assessment of Spondyloarthritis international Society
- AUC** : Aire sous la courbe
- BASDAI** : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- CDAI** = Crohn's Disease Activity Index
- CHMP** : Comité des Produits à l'usage Humain
- CRAT** : Centre de référence sur les Agents Tératogènes
- CRP** : Protéine C Réactive
- DAS 28** : Disease Activity Score 28
- ECCO** : European Crohn's ans Colitis Organisation
- EI** : Effets Indésirables
- EMA** : Agence Européenne du Médicament
- EPO** : Erythropoïétine
- FDA** : Food and Drug Administration = Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
- GERS** : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques)
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HBV** : Virus de l'Hépatite B
- HCV** : Virus de l'Hépatite C
- HDJ** : Hôpital De Jour
- HIV** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- MC** : Maladie de Crohn
- MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- PASI** : Psoriasis Area and Severity Index
- PR** : Polyarthrite Rhumatoïde
- RCH** : Rectocolite Hémorragique
- RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- ROR** : Rougeole Oreillons Rubéole
- SNIIRAM** : Système National d'Informations Inter Régimes de l'Assurance Maladie
- SPA** : Spondylarthrite ankylosante
- US** : United States

INTRODUCTION

L'essor des biothérapies dans les années 1990 a révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies chroniques dont les maladies auto-immunes comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les rhumatismes inflammatoires. Ces maladies touchent un grand nombre de personnes, notamment en France où environ 212 700 français sont atteints de MICI, plus de 160 000 patients souffrent de spondylarthrite ankylosante et environ 224 000 de polyarthrite rhumatoïde (données publiées par l'assurance maladie en 2015). Ces pathologies ont un impact important sur la santé objective et subjective des patients. En effet, la plupart sont responsables de douleurs chroniques affaiblissantes voir invalidantes affectant l'ensemble des aspects de la vie du patient : psychologiques, physiques mais aussi personnels et professionnels. La prise en charge de ces pathologies par les biothérapies a permis un gain majeur sur le plan clinique, biologique mais aussi de qualité de vie qui n'est plus à démontrer.

Cependant ces thérapeutiques biologiques sont onéreuses et l'apparition des médicaments biosimilaires est envisagée par les autorités comme un moyen de stimuler la concurrence en faisant baisser les prix afin de générer des économies permettant de donner accès à ces innovations thérapeutiques au plus grand nombre de patients.

De nos jours, les brevets de nombreux médicaments biologiques (appelés aussi biomédicaments) arrivent à expiration, permettant aux laboratoires qui le souhaitent de produire et commercialiser légalement des « copies » de ces biomédicaments entrés dans le domaine public : les médicaments biosimilaires. En raison notamment de différences de production, de variabilité biologique, les médicaments biosimilaires ne sont pas comparables aux génériques qui eux sont des copies de médicaments de synthèse chimique.

L'arrivée des biosimilaires a débuté en 2006 par l'hormone de croissance somatropine (Omnitrope®) puis dans les secteurs oncologique et néphrologique par l'érythropoïétine (EPO) et les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF), mais a vraiment commencé à questionner les professionnels de santé au moment de l'arrivée du premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal, celui de l'infliximab.

Aujourd'hui, le marché des biosimilaires est en pleine croissance. En effet, depuis 2006, 28 biosimilaires ont été autorisés en Europe en septembre 2017.

L'infliximab princeps, Remicade® a été le premier anti-TNF α commercialisé sur le marché français au début de l'année 2000. Il a été considéré comme le traitement révolutionnaire des maladies inflammatoires chroniques. En 2014, Remicade® était en première ligne des dépenses médicamenteuses hospitalières publiques en France avec environ 281 millions d'euros de chiffres d'affaire (1).

En septembre 2013, Remsima® et Inflectra® sont les premiers biosimilaires d'un anticorps monoclonal à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ces deux biosimilaires sont autorisés et commercialisés en France depuis février 2015, date d'expiration du brevet du Remicade®. Plusieurs études ont mis en évidence la similitude d'efficacité et de sécurité entre médicament biologique princeps et biosimilaire. Un troisième biosimilaire de l'infliximab a été ensuite commercialisé en 2016, le Flixodi®.

Les prescripteurs ont commencé par introduire le médicament biosimilaire dans leur pratique lors d'initiation de traitement par infliximab. Le principal constat a été le manque de connaissance des professionnels de santé concernant le concept de biosimilaire. Le premier temps a donc été de réaliser des formations et d'harmoniser les informations transmises entre soignants et vers les patients. Les associations de patients se sont aussi intéressées à ce concept pour pouvoir répondre aux éventuelles questions des patients.

L'enjeu de l'ère thérapeutique actuelle est de réduire les dépenses de santé pour envisager de traiter et soigner plus de patients face à l'augmentation de l'espérance de vie de la population et des maladies chroniques, traitées par des biothérapies de plus en plus onéreuses à la pointe de la technologie.

Très peu de données sur les connaissances des patients au sujet des biomédicaments et des biosimilaires ainsi que sur leur opinion concernant le switch sont disponibles. Pourtant le patient est le premier concerné et impacté dans sa prise en charge. C'est pourquoi ce travail se propose de recueillir l'avis des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques sur le switch d'infliximab princeps vers le biosimilaire en identifiant les potentiels freins et leviers au switch.

PARTIE 1 : DU MEDICAMENT BIOLOGIQUE AU BIOSIMILAIRE

1. Médicaments biologiques ou Biomédicaments

Le marché des médicaments biologiques se développe considérablement depuis la fin des années 1980 et le début des années 1990 du fait de l'évolution des connaissances biologiques, scientifiques et technologiques. En octobre 1982, l'insuline fut le premier biomédicament commercialisé, puis de nombreux autres médicaments issus des biotechnologies sont apparus tels que les hormones de croissance recombinantes (hGH), les facteurs de croissance hématopoïétiques (EPO en 1989, G-CSF), les vaccins, les facteurs de coagulation, les médicaments dérivés du sang, les anticorps monoclonaux... Ces médicaments biologiques se sont multipliés notamment dans les domaines de la cancérologie, les pathologies auto-immunes et chroniques, la rhumatologie et les maladies métaboliques. En France, 173 médicaments biologiques étaient commercialisés en 2014 et 826 étaient en développement en 2013.

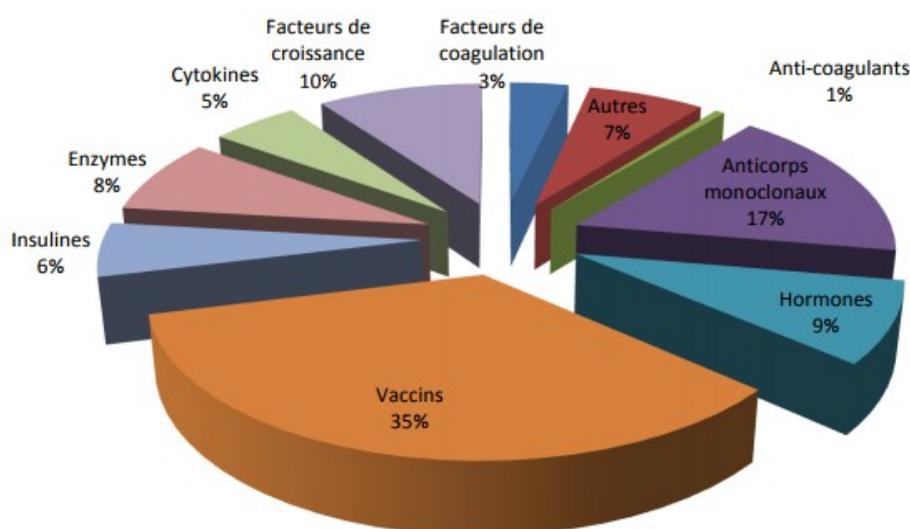


Figure 1 : Répartition par classe pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France en 2014 (2)

La classe pharmacologique des biomédicaments la plus représentée sur le marché français est celle des vaccins (35%) puis viennent les anticorps monoclonaux avec une part de 17%. En revanche les anticorps monoclonaux représentent 51% du chiffre d'affaire total des médicaments biologiques soit le plus important avec 2,8 milliards d'euros (2).

Désormais une part non négligeable du marché mondial des médicaments est destinée aux biomédicaments, en 2012 ils représentaient 18% du marché mondial pharmaceutique en valeur soit 169 milliards de dollars (3).

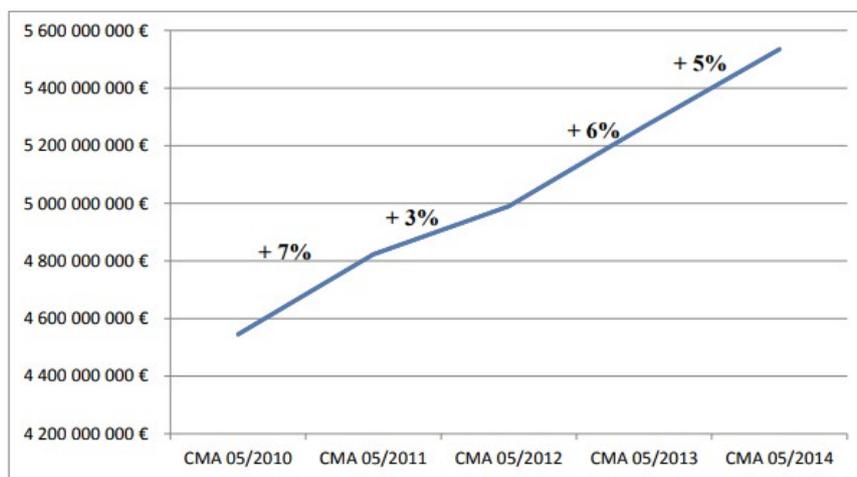


Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaire des biomédicaments de 2010 à 2014 en France (2)

En 2014, le chiffre d'affaire français des biomédicaments était supérieur à 5,5 milliards d'euros répartis de façon semblable entre la ville (2,9milliards) et l'hôpital (2,6 milliard). Ce chiffre d'affaire est en augmentation puisqu'il était d'environ 4,5milliards d'euros en 2010 (3).

Parallèlement à cette croissance des biothérapies, le budget destiné à leur développement ne cesse d'augmenter du fait de l'innovation et de la complexité de conception, ce qui pose la question des possibilités de prise en charge des dépenses de santé induites par la collectivité (4).

1.1 Définition

Dans son article L5121-1, le Code de la Santé Publique définit les biomédicaments comme « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. » (5)

1.2 Différences entre molécules biologiques et chimiques

Les médicaments biologiques sont fabriqués à partir d'organismes vivants tels que des cellules d'origine humaines, animales ou des micro-organismes (bactéries, levures), le plus souvent par la technique de recombinaison génétique. Ces sources de production, du fait de leur variabilité biologique, ne permettent pas de synthétiser, de façon répétée, des molécules structurellement identiques. De telles origines de production expliquent la grande complexité et variabilité structurale des biomédicaments par rapport aux médicaments traditionnels.

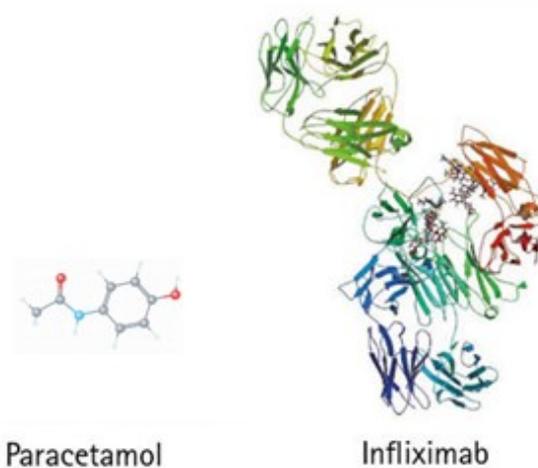


Figure 3 : Différence de taille et de structure entre molécule chimique (exemple du paracétamol) et biologique (exemple de infliximab) (d'après « Biological agents: what they are, how they affect oral health and how they can modulate oral healthcare » mai 2015)

Les molécules chimiques ont des structures simples et légères contrairement aux substances biologiques qui sont très sophistiquées avec de hauts poids moléculaires (exprimés en Dalton) et des structures complexes. Cette figure montre la complexité de l'infliximab, un anticorps monoclonal ayant un poids moléculaire de 149 000 Dalton, à la différence du paracétamol, un médicament chimique pesant 151 Dalton.

En raison de ses complexités structurales, un médicament biologique ne peut pas être obtenu par « simple » synthèse chimique.

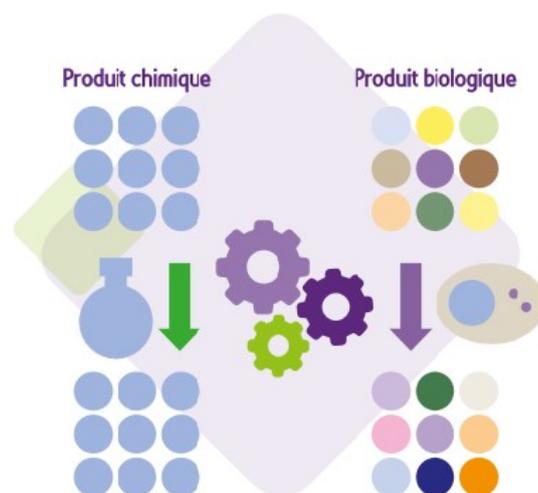


Figure 4 : Différence d'origine entre médicaments chimiques et médicaments biologiques (6)

Les médicaments chimiques et biologiques ont des procédés de fabrications très différents. A partir d'un système de production biologique complexe, on obtient une population de substances actives sous des formes variantes, aux caractéristiques structurales proches, tandis qu'une voie de synthèse chimique permet d'obtenir des molécules homogènes et reproductibles.

Un biomédicament est donc très éloigné d'un médicament chimique de par ses origines, ses procédés de fabrication, sa taille et sa structure.

Du fait de la complexité moléculaire des substances actives d'origines biologiques, des séries d'analyses physico-chimiques et biologiques doivent être réalisées afin de s'assurer que chaque lot du médicament obtenu réponde aux normes de puretés et de qualités prédéfinies.

Les propriétés biologiques de ces substances actives doivent être conservées tout au long de la fabrication afin d'assurer l'activité clinique voulue sans provoquer d'intolérances liées à d'éventuelles impuretés ou produits de dégradation. Le fabriquant doit ainsi garantir que l'efficacité et la tolérance du biomédicament sont identiques à chaque utilisation.

Les biothérapies sont des médicaments dont l'efficacité a donc été démontrée mais qui nécessitent une surveillance en termes de tolérance et un accompagnement régulier des patients afin de leur donner la possibilité de gérer au mieux leur traitement de façon optimisée et sécurisée.

2. **Médicaments biologiques similaires ou Biosimilaires**

Dans le contexte d'augmentation constante des dépenses engendrées par le monde des biomédicaments et d'expirations proches ou réelles de leur brevet, l'essor des biosimilaires apparait comme un enjeu du domaine pharmaceutique (4).

En effet, de nombreux pays ont souffert et souffrent encore de l'élévation des coûts de santé, les biosimilaires pourraient contribuer à réduire cette charge. Leur coût est en moyenne 20 à 30 % moins cher que le médicament princeps (7). Les autorités de santé et le gouvernement sont en faveur du développement des biosimilaires, d'une part pour réduire les dépenses de santé, mais aussi pour pallier aux possibles ruptures d'approvisionnement et pour stimuler l'innovation et la recherche.

Définition Française du médicament biologique similaire :

D'après l'article L5121-1 du code de la santé publique, un médicament biologique similaire correspond à « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues [...] pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ;

Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. »(5)

Définition de la directive européenne 2004/27 art.10 (4) :

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. ».

Pour l'EMA :

« La substance active d'un médicament biosimilaire est une substance active biologique connue et similaire à celle du médicament de référence. Un médicament biologique similaire et son médicament de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité et sont en général utilisés pour combattre les mêmes maladies. »

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

« Un médicament biologique est similaire en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport au médicament de référence.» (8)

Pour la Food and Drug Administration (FDA) :

« Un médicament biologique est biosimilaire à un médicament de référence biologique déjà autorisé par la FDA si les données montrent qu'il est hautement similaire au médicament de référence malgré quelques différences mineures des composants inactifs cliniquement et s'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de sécurité, pureté et de puissance. » (9)

Ces médicaments dits « biosimilaires » n'apportent pas d'amélioration par rapport aux biomédicaments existants car le besoin médical est déjà satisfait. Cependant leur existence permet de faire naître une concurrence entre laboratoires pharmaceutiques, ce qui favorise la diminution des prix avec pour objectif de maintenir un accès aux biothérapies innovantes mais onéreuses au plus grand nombre de patients, tout en garantissant la sécurité et l'efficacité des produits.

De plus, la production complexe des médicaments issus de la biotechnologie peut être à l'origine de difficultés d'approvisionnement et la mise à disposition des biosimilaires peut répondre à ce problème en améliorant la disponibilité du biomédicament au regard de possibles tensions de production et/ou ruptures de stock.

Enfin, le développement des biosimilaires peut permettre aussi sur le plan de la recherche fondamentale de mieux comprendre les fonctions et la nature des médicaments biologiques de référence (6).

Un biosimilaire n'est pas un médicament générique. Un générique est « un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le princeps a été démontrée par des études appropriées chez le sujet sain » (6).

En raison de leur source biologique et de la complexité de leur structure, les médicaments biologiques incluant les biosimilaires possèdent une variabilité évidente qui ne leur permet pas une reproduction à l'identique comme c'est le cas pour les génériques, mais cela ne doit affecter ni la qualité, ni l'efficacité ni la sécurité du biomédicament (4).

2.1 Cadre réglementaire des médicaments biosimilaires

En 2004, le législateur européen définit à travers la *directive européenne 2004/27* le cadre législatif des biosimilaires. A partir de 2005, l'EMA a élaboré et régulièrement actualisé des lignes directrices (appelées aussi Guidelines) générales et spécifiques européennes pour les médicaments biosimilaires afin de mettre en place un cadre réglementaire européen.

Les lignes directrices générales introduisent le concept de biosimilarité et précisent les spécificités de développement qualité, non clinique et clinique des biosimilaires. Des annexes à ces lignes directrices, spécifiques de certaines classes thérapeutiques de biosimilaire ont ensuite été rédigées.

	Biosimilaires	Génériques
CMC Information standard	✓	✓
CMC Comparabilité	✓	
Données non-cliniques	✓	
Bioéquivalence clinique	✓	✓
Efficacité clinique	✓	
Sécurité clinique	✓	

Tableau 1 : Données requises pour l'évaluation d'un produit biosimilaire et d'un produit générique. (CMC = Chemistry Manufacturing Control) (6)

Ce tableau montre les données requises par l'EMA pour l'évaluation d'une demande d'AMM d'un biosimilaire et d'un générique. Contrairement aux génériques qui requièrent uniquement des études de bioéquivalence chez les sujets sains, pour les biosimilaires des études comparatives avec le médicament de référence menées chez des patients sont nécessaires (10). Cette différence entre le développement d'un biosimilaire et d'un générique explique la plus faible économie réalisée entre un biosimilaire et sa référence par rapport au générique et son princeps. (4)

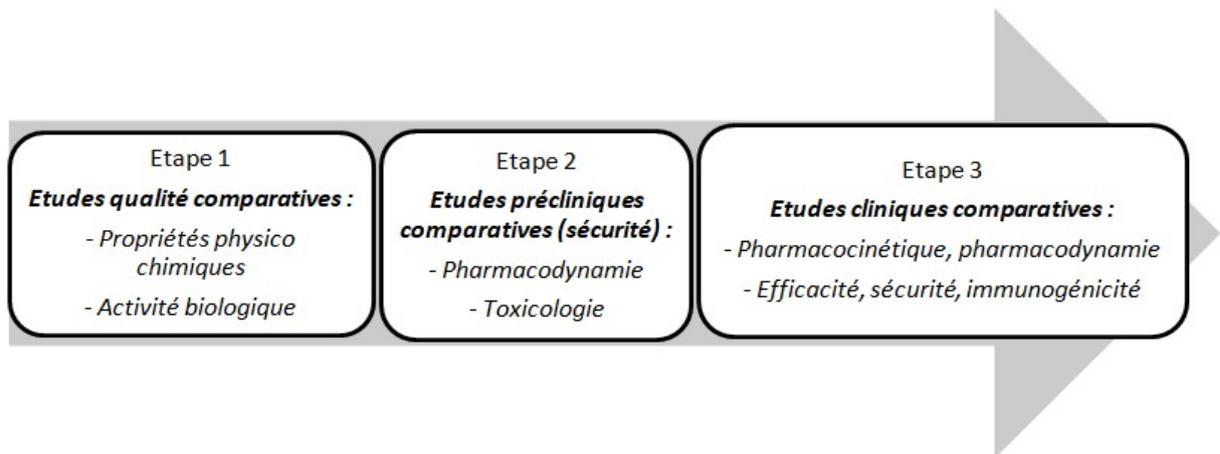


Figure 5 : Processus de développement d'un biosimilaire(10)

La comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire porte sur des analyses extensives et comparatives. Il s'agit :

- d'études de qualité comparant les propriétés physico-chimiques et biologiques.
- d'études pré cliniques (in vitro et in vivo chez l'animal) par l'évaluation des profils de sécurité à travers les propriétés pharmacodynamiques et toxicologiques.
- d'études cliniques chez des volontaires sains (phase I) et des patients (phase III) permettant de comparer la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la bioéquivalence, mais aussi l'efficacité, le profil immunogène et la tolérance.

Ces études consistent ainsi à comparer les profils de qualité, d'efficacité et de sécurité entre le biosimilaire et le médicament princeps.

Tous ces éléments nécessaires pour l'obtention de l'AMM doivent être présentés à l'EMA (4) (11)(12). L'AMM européenne des médicaments biosimilaires est délivrée selon une procédure centralisée par la Commission européenne, après évaluation du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. La commercialisation du biosimilaire n'a lieu qu'à l'expiration du brevet du médicament princeps.

Comme pour tout médicament, après leur autorisation de commercialisation, les biosimilaires doivent faire l'objet d'un suivi continu de leur sécurité, par le biais notamment de la pharmacovigilance (phase IV). La plupart des biomédicaments induisent entre autre une immunogénicité qui diffère selon les caractéristiques du produit et de l'individu (4) (6) (13).

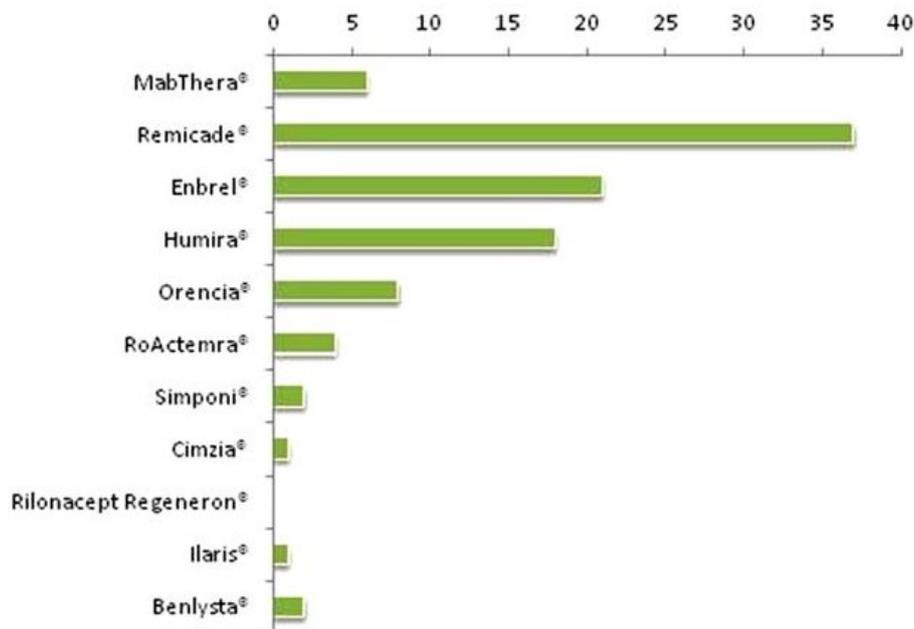


Figure 6 : Nombre de modifications des procédés de fabrication de ces biomédicaments après l'obtention de leur AMM. (D'après Schneider CK. Biosimilars in rheumatology : the wind of change. BMJ Publishing Group Ltd; 2013)

Les procédés de fabrication des médicaments biologiques subissent un certain nombre de changements après obtention de l'AMM. Ces modifications sont diverses, il peut s'agir d'un changement de fournisseur de milieu de culture cellulaire ou bien d'autres méthodes de purifications. En 2012, par exemple le procédé de production du Remicade® a été modifié 36 fois depuis sa mise sur le marché. Les biomédicaments produits après chaque changement de fabrication seraient en quelques sortes des « biosimilaires » d'eux-mêmes (14). On peut ainsi penser qu'il n'y a pas plus de différence entre le Remicade® synthétisé il y a des années et le Remicade® d'aujourd'hui, qu'entre le Remicade® actuel et ses biosimilaires.

2.2 Extrapolation d'indications

Les médicaments biologiques sont généralement utilisés dans plusieurs indications. L'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique princeps est possible mais doit être justifiée à travers des analyses scientifiques, mais aussi des études de comparabilités physico-chimiques, cliniques, biologiques. L'EMA statue sur la possible extrapolation ou non d'indications (6) (15) (16).

2.3 Interchangeabilité et Substitution

L'arrivée des biosimilaires engendre des interrogations sur la possibilité d'interchangeabilité et/ou de substitution des biomédicaments.

L'interchangeabilité correspond à "la possibilité, par une prescription médicale, d'échanger un médicament princeps par une copie ou inversement". Il s'agit d'un acte de prescription médicale, aucune réglementation n'interdit ce possible "échange" d'un biomédicament princeps vers son biosimilaire s'il y a une AMM pour ces deux médicaments biologiques dans l'indication voulue. L'utilisation du mot « switch » est courante dans le langage des professionnels de santé pour évoquer cette interchangeabilité qu'ils commencent à envisager pour le moment comme unique avec une réticence face aux éventuels multi-switch pour le même patient.

Contrairement à la substitution qui s'applique aux génériques, l'interchangeabilité n'est pas proposée par le pharmacien seul mais résulte d'une décision médicale (6) (17).

Au niveau européen, l'EMA n'a donné aucun avis sur l'interchangeabilité d'un médicament biologique par un biosimilaire, cette décision doit être prise au niveau national (18).

L'ANSM dans son rapport de mai 2016 nommé « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires » annonce que grâce à l'évolution des connaissances et à l'analyse permanente de l'efficacité et de la sécurité des biosimilaires au sein de l'Union Européenne, il n'apparaît plus justifié d'exclure toute interchangeabilité en cours de traitement. L'interchangeabilité est donc envisageable à condition d'éviter les échanges non contrôlés entre biomédicaments et de respecter les trois conditions suivantes :

- informer le patient d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament princeps et/ou biosimilaire) et lui permettre de donner son accord ;
- assurer une traçabilité des biomédicaments administrés ;
- surveiller l'état clinique du patient lors du traitement (6).

En France, la substitution d'un médicament princeps par son générique est réglementée par le Code de la santé publique et le Code de la sécurité sociale. Cette approche réglementaire de la substitution est décidée au niveau national. Elle se définit par le fait que le "pharmacien puisse légalement substituer un médicament princeps dont le brevet est dans le domaine public par un médicament générique si celui-ci est inscrit sur les listes des groupes de génériques et si le médecin prescripteur ne s'oppose pas formellement, par écrit sur l'ordonnance, à cette substitution" (13).

Depuis l'entrée en vigueur de l'article 47 de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 du 23 Décembre 2013, la France devient le premier pays européen à autoriser explicitement la substitution des médicaments biologiques par le pharmacien sous certaines conditions précises.

D'après l'article L5125-23-3 du Code de la Santé Publique, « le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire [...]
- La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ;
- Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution » (19).

Lorsque le pharmacien substitue, il doit inscrire sur l'ordonnance le nom du biomédicament similaire qu'il a délivré et en informer le prescripteur.

Quand le prescripteur initie un traitement par biomédicament, il inscrit sur la prescription la mention "en initiation de traitement". Ce dernier peut exclure la possibilité de substitution par la mention "non substituable"(20). Cet article ne permet pas le multi-switch car le pharmacien doit assurer le suivi de prise en charge avec le même biosimilaire après une première substitution.

La Loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 modifie le cadre législatif entourant les biosimilaires en introduisant notamment un nouvel alinéa à son article 96 précisant que « dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire ».

Concernant le renouvellement de traitement par médicament biologique, certaines parties des articles L.5125-23-3 et L. 5125-23-2 du code de la santé publique ont été supprimées suite à la loi LFSS pour 2017. A propos de la substitution par le pharmacien, cette partie de l'article L.5125-23-3 a été supprimée : « le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement ».

Dans le même sens concernant la prescription, la phrase retirée dans l'article L.5125-23-2 est la suivante : « Lors du renouvellement du traitement, sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse "non substituable, en continuité de traitement". »

L'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique prévoit désormais une possible interchangeabilité en cours de traitement sous le contrôle du médecin prescripteur, ces changements législatifs font suite à la position de l'ANSM dans son rapport de mai 2016 qui mentionnait la possibilité de switch par le prescripteur après information et accord du patient.

En revanche, les modalités d'application de ces articles, notamment à propos des conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur lors de cette substitution, doivent être précisées par décret d'application en Conseil d'Etat. Actuellement, faute de rédaction de ce décret, ces articles de loi ne peuvent entrer en vigueur ni être applicables (21) (22).

2.4 Groupe biologique similaire

Le 19 septembre 2017, l'ANSM publie la première liste de référence des groupes biologiques similaires comprenant 28 médicaments biosimilaires de 11 substances actives différentes qui correspondent à 11 biomédicaments de référence (23).

Le terme « groupe biologique similaire » correspond au regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires [...]. Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par l'ANSM » (5).

Cette liste indique pour chaque biomédicament : le nom, dosage, forme pharmaceutique, titulaire de l'AMM, indications thérapeutiques, posologies et excipients à effets notoires.

Le décret n°2016-960 du 12 juillet 2016 décrit la procédure d'inscription des médicaments biologiques biosimilaires sur la liste de référence. Il s'agit d'un des deux décrets d'application de l'article 47 de la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, l'autre décret n'étant pas encore publié (24) (22).

Le directeur général de l'ANSM décide de l'inscription ou non d'un biosimilaire sur la liste de référence (25).

Substances actives	Médicaments de référence	Médicaments biosimilaires	Laboratoires titulaires de l'autorisation	Dates d'autorisation de mise sur le marché
Adalimumab	Humira®	Amgevita®	Amgen	22/03/2017
		Solymbic®	Amgen	22/03/2017
Enoxaparine	Lovenox®	Inhixa®	Techdow Europe AB	15/09/2016
		Thorinane®	Pharmathen SA	15/09/2016
Epoétine	Eprex®	Abseamed®	Medice Arzneimittel	28/08/2007
		Binocrit®	Sandoz GmbH	28/08/2007
		Epoetin Alfa Hexal®	Hexal AG	28/08/2007
		Retacrit®	Hospira UK Limited	18/12/2007
		Silapo®	Stada Arzneimittel	18/12/2007
Etanercept	Enbrel®	Benepali®	Samsung Bioepis	19/11/2015
Filgrastim	Neupogen®	Accofil®	Accord Healthcare	18/09/2014
		Filgrastim Hexal®	Hexal AG	06/02/2009
		Grastofil®	Apotex Europe	18/10/2013
		Nivestim®	Hospira UK Limited	08/06/2010
		Ratiograstim®	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
		Tevagrastim®	Teva GmbH	15/09/2008
		Zarzio®	Sandoz GmbH	06/02/2009
Follitropine alfa	Gonal-f®	Bemfola®	Finox Biotech AG	27/03/2014
		Ovaleap®	Teva Pharma	27/09/2013
Infliximab	Remicade®	Flixabi®	Samsung Bioepis	01/04/2016
		Inflectra®	Hospira UK Limited	10/09/2013
		Remsima®	Celltrion Healthcare	10/09/2013
Insuline glargine	Lantus®	Abasaglar®	Eli Lilly	09/09/2014
		Lusduna®	Merck Sharp et Dohme	04/01/2017
Rituximab	Mabthera®	Truxima®	Celltrion Healthcare	17/02/2017
Somatropine	Genotonorm®	Omnitrope®	Sandoz GmbH	12/04/2006
Teriparatide	Forsteo®	Movymia®	Stada Arzneimittel	11/01/2017
		Terrosa®	Gedeon Richter	04/01/2017

Tableau II : Liste des médicaments biosimilaires approuvés par l'EMA en septembre 2017 (23) (26) (27)

Depuis un autre biosimilaire de l'Enbrel a été autorisé par l'EMA en 2017 : Erelzi®

En 2016, le chiffre d'affaire français des biosimilaires représentait 206 millions d'euros répartis de manière semblable entre l'hôpital et la ville, avec une augmentation annuelle moyenne de 32% depuis 2012 selon des données du GERS (Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques) (28). Le marché des biosimilaires ne représente cependant que 3% du montant des ventes de médicaments biologiques en ville.

Il s'agit d'un marché croissant mais encore émergent en raison de potentiels freins dont un cadre législatif encore flou sur les modalités de substitution, d'interchangeabilité et de traçabilité, mais aussi une faible réduction du coût de ces biosimilaires en comparaison à celle des génériques. La faible pénétration des biosimilaires est aussi dû à la réticence de certains médecins, au manque d'incitations de la part des autorités à la prescription et à la faible communication des biosimilaires aux professionnels de santé, aux patients et à l'ensemble de la population générale.

Ce nouveau concept de médicament biosimilaire questionne les professionnels de santé d'où l'intérêt d'explorer leurs perceptions et connaissances à ce sujet ainsi que celles des patients. Afin d'avancer dans la réflexion, ce travail propose de se centrer sur des données concernant l'infliximab de par sa position de premier anticorps monoclonal ayant eu un médicament biosimilaire commercialisé et son utilisation dans le cadre de maladies chroniques.

Les caractéristiques de l'infliximab décrites ci-dessous montrent les problématiques liées aux biomédicaments.

3. **Infliximab : molécule complexe**

Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris de type IgG1, inhibiteur du TNF α (Tumor Necrosis Factor), cytokine pro inflammatoire.

Il est utilisé chez les patients atteints de Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupant la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite-hémorragique (RCH), de Rhumatismes inflammatoires (Polyarthrite rhumatoïde (PR), Spondylarthrite ankylosante (SPA), Rhumatisme psoriasique), de psoriasis.

Ce traitement réservé à l'usage hospitalier est administré en hôpital de jour sous forme de perfusion intraveineuse à une fréquence et une dose codifiées et déterminées selon l'indication et le poids du patient. Cette injection nécessite une surveillance au moment de la perfusion et tout au long du traitement chronique. En effet, des réactions d'hypersensibilités immédiates et/ou retardées peuvent apparaître.

L'administration concomitante d'immunosuppresseurs (thiopurines : azathioprine avec Imurel® ou mercaptopurine avec Purinéthol®) est associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une diminution de la fréquence des réactions liées à la perfusion.

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont moins fréquentes que les réactions immédiates. Elles se manifestent par des arthralgies, myalgies accompagnées de fièvre et de rash cutané (29).

Des douleurs articulaires sont fréquemment rapportées par les patients pour lesquels il n'est pas toujours aisé de distinguer l'origine entre le reflet de manifestations extra-digestives ou une hypersensibilité à l'infliximab. (30)

Afin d'améliorer la tolérance du traitement c'est-à-dire de diminuer le risque de réactions liées à la perfusion, des corticoïdes (hydrocortisone), des anti-histaminiques ou du paracétamol peuvent être administrés avant la perfusion d'Infliximab. La vitesse de perfusion peut aussi être ralentie notamment dans le cas où le patient a des antécédents allergiques de réactions d'hypersensibilité au Remicade®.

L'instauration d'un traitement par infliximab nécessite préalablement de réaliser un bilan pré thérapeutique afin de limiter notamment le risque infectieux. Certains terrains contre-indiquent l'utilisation de l'infliximab :

- les patients atteints d'infections sévères comme la tuberculose, les sepsis, abcès et infections opportunistes ;
- les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (NYHA 3 et 4) ;
- les pathologies démyélinisantes comme la sclérose en plaque, les néoplasies présentes depuis 5 ans. De plus, la diminution de l'immunité induite par l'infliximab peut entraîner une récurrence de cancers (29).

L'utilisation d'anti-TNF α augmente le risque de réactivation d'une tuberculose latente, elle doit donc être dépistée et un traitement prophylactique doit être instauré chez les patients présentant une tuberculose latente avant toute initiation d'un traitement anti-TNF α . Il est ainsi nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active (31). Les sérologies virales sont aussi vérifiées, au minimum HIV, HBV, HCV (32).

De plus, les vaccinations doivent être à jour avant le début du traitement immunosuppresseur (32). Les vaccins vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune) sont contre-indiqués au cours du traitement par anti-TNF α et doivent être faits si besoin au minimum 3 semaines avant le début du traitement. Les vaccins recommandés sont l'hépatite B, le pneumocoque et la grippe.

Concernant la tolérance, les patients sous infliximab sont plus à risque de développer des infections virales comme la grippe, l'herpès, ou des infections bactériennes (sepsis, abcès, cellulite). Les infections des voies respiratoires hautes, sinusites et des infections respiratoires basses comme la bronchite et la pneumonie sont des effets indésirables fréquemment rapportés par les patients (30) (33).

Des affections psychiatriques et neurologiques à type d'insomnies, dépressions, céphalées, vertiges, étourdissements, paresthésies apparaissent fréquemment.

Des affections gastro-intestinales et hépato-biliaires sont décrites. Il peut s'agir de douleurs abdominales, nausées, diarrhées, constipations, dyspepsies, perturbation des enzymes hépatiques.

Des troubles hématologiques de types neutropénies, leucopénies, anémies, lymphopénies, lymphadénopathies ont été rapportés.

Sur le plan dermatologique et gynécologique, un suivi annuel est recommandé afin de surveiller la survenue de lésions suspectes cutanées et/ou gynécologiques. De plus, les patients peuvent rapporter une augmentation de fréquence de survenue de psoriasis, sécheresse cutanée, eczéma (30) (34) (35) (36).

Les patients MICI étant des patients plutôt jeunes avec un diagnostic entre l'âge de 20 à 30ans généralement, la question de l'impact du traitement chronique par infliximab sur la fertilité et la grossesse se pose souvent.

L'état des connaissances actuelles concernant l'utilisation de l'infliximab au cours du 1^{er} et 2^{ème} trimestre de grossesse est plutôt rassurant. Des tests pré-cliniques réalisés sur des modèles murins montrent que l'infliximab n'est ni tératogène ni mutagène chez la souris. En revanche, ce traitement doit être stoppé au début du dernier trimestre de grossesse en raison de son passage trans-placentaire qui engendre des concentrations néonatales plus élevées que les concentrations maternelles. En raison de sa longue demi-vie d'élimination, l'infliximab est détecté dans le sang des nourrissons jusqu'à 6 mois après la naissance. Ces nouveau-nés sont alors considérés comme immunodéprimés au cours de cette période.

Il est ainsi recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab pendant au moins 6 mois après la naissance.

Concernant l'allaitement, d'après le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) «l'infliximab est quasi indétectable dans le lait et dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées ». Même si ces dosages ont été effectués sur des petits effectifs, le CRAT mentionne que l'utilisation de l'infliximab est possible chez une femme allaitante (33) (37).

En ce qui concerne les effets de l'infliximab sur la fertilité et la libido, les données sont actuellement insuffisantes pour tirer des conclusions valables à ce sujet (30).

Pour imager la pénétration des biothérapies dans la prise en charge des maladies inflammatoires, appuyons nous sur l'étude française publiée en octobre 2016 par l'ANSM qui s'est intéressée aux patients atteints de MICI et plus particulièrement à leur prise en charge thérapeutique. Les MICI regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux pathologies sont caractérisées par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Cette inflammation est liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif (38) (39).

Cette étude a été réalisée entre 2009 et fin 2014 à l'aide de données du SNIIRAM (système national d'information inter régimes de l'assurance maladie).

Au cours des dernières décennies, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI a considérablement évoluée du fait de l'arrivée des immunosuppresseurs (thiopurines c'est-à-dire l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine) et des médicaments biologiques.

Au total, 210 001 patients atteints de MICI ont été identifiés dont 140 276 ayant une maladie ancienne, c'est-à-dire diagnostiquée avant 2009. Les femmes étaient majoritairement représentées. Parmi les patients atteints de MC, après cinq ans de diagnostic, 43,6% d'entre eux ont reçu des thiopurines en monothérapie, 33,8% des anti-TNF α et 18,3% ont été traités par une combothérapie thiopurines/anti-TNF α .

Dans cette étude, 12,2% des patients atteints de MC naïf d'anti-TNF α et de thiopurine ont commencé un traitement par anti-TNF α monothérapie, ce taux était de 4,4% pour les patients RCH.

La majorité des patients traités par anti-TNF α ont débuté cette biothérapie dans l'année qui a suivi le diagnostic, que ce soit en monothérapie (77,4% des patients MC et 67,6% des patients RCH) ou en combothérapie (81,9% des patients MC et 75,2% des patients RCH).

Les taux d'introduction de l'anti-TNF α dans les 3 mois suivant le diagnostic de MC et de RCH étaient respectivement de 45,2% et 38,2% (40) (41) (42).

Cette étude montre une exposition rapide et élevée des patients MICI aux médicaments biologiques anti-TNF α en monothérapie.

L'évolution vers l'utilisation croissante et précoce de l'infliximab lors de maladies modérées à sévères associée à son coût illustre l'intérêt potentiel de l'arrivée des biosimilaires de l'infliximab comme concurrence au service du développement des possibilités de prise en charge des patients.

PARTIE 2 : L'INFLIXIMAB PRINCEPS ET SES BIOSIMILAIRES : ETUDES CLINIQUES

1. Etudes d'équivalence

Remsima® et Inflectra® sont des spécialités biosimilaires d'infliximab identiques autrement appelées CT-P13, commercialisées par deux laboratoires pharmaceutiques différents.

Deux études cliniques « pivots » comparatives en double-aveugle ont été réalisées suite aux directives biosimilaires de l'EMA et de la FDA afin de mettre en évidence l'équivalence d'efficacité et de sécurité de ces biosimilaires avec le biomédicament de référence, Remicade® : une étude pharmacocinétique effectuée chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et une étude d'équivalence clinique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

✦ **PLANETAS** est le nom de l'étude de bioéquivalence pharmacocinétique, de phase I, randomisée, prospective, multicentrique, en double aveugle et à groupes parallèles. Elle a été réalisée dans les années 2010 et 2011 chez 250 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active qui ont reçu au hasard soit CT-P13 soit Remicade®. L'objectif était de démontrer l'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'infliximab CT-P13 par rapport à la biothérapie de référence (Remicade®) au bout de 30 semaines de traitement. Les critères principaux étudiés étaient l'aire sous la courbe concentration-temps (AUC) et la concentration sérique moyenne maximale au pic d'équilibre. 21 patients ont interrompu le traitement avant les 30 semaines, à cause d'apparition d'effets indésirables pour 5,2% des patients. En tout 83 patients du groupe CT-P13 et 78 traités par Remicade® ont eu des effets indésirables (augmentation des enzymes hépatiques, tuberculose latente, infections respiratoires, pharyngites, réactions liées à la perfusion, neutropénie...). Ces taux et types d'effets indésirables étaient similaires entre le groupe de patients traités par le biosimilaire (CT-P13) et celui traité par le biomédicament princeps (Remicade®).

Au final l'étude a démontré l'équivalence pharmacocinétique entre CT-P13 et infliximab princeps. L'efficacité clinique évaluée notamment par le biais de critères ASAS20¹ et ASAS40 ainsi que les profils de sécurité et d'immunogénicité ont aussi été comparés et apparaissent similaires dans les deux groupes (6) (43).

✦ L'étude d'équivalence clinique nommée **PLANETRA** est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle et à groupe parallèles ayant pour objectif principal de démontrer

¹ ASAS : critère d'évaluation de la réponse à un traitement dans la spondylarthrite ankylosante. ASAS20 signifie une amélioration d'au moins 20% de certains symptômes de la maladie.

l'équivalence d'efficacité entre CT-P13 et infliximab princeps sur la base de critères de réponse ACR20². Cette étude a été menée chez 606 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active ayant reçu soit Remicade® soit CT-P13, en association avec un autre traitement le Méthotrexate (un immunosuppresseur). Le marqueur de réponse principal ACR20 était équivalent entre le groupe Remicade® et CT-P13 à la semaine 30. En effet, la différence entre les taux ACR20 de ces deux groupes était incluse dans l'intervalle d'équivalence prédéfinie, dont la marge était fixée à 15%. L'étude a donc montré qu'il n'existait pas de différences significatives en termes d'efficacité entre les deux groupes à la 30^{ème} semaine, plus de 60% des patients ont répondu à chacun des biomédicaments (6) (44). La tolérance clinique a aussi été testée dans cette étude, la fréquence et la nature des effets indésirables de CT-P13 (augmentation des enzymes hépatiques, tuberculose latente, réaction liée à la perfusion...) ont été similaires à ceux du Remicade® et sont conformes à ceux cités dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Remicade® (45).

Les données concluantes résultant de ces deux études menées en Rhumatologie ont amené l'EMA à accepter en 2013 l'AMM des biosimilaires du Remicade® : Inflectra® et Remsima®. Cette AMM a été étendue par extrapolation à toutes les indications du Remicade® (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, psoriasis) du fait d'une équivalence prouvée entre Remicade® et ses biosimilaires en termes de caractéristiques physico-chimiques, d'efficacité et tolérance clinique.

En plus de ces deux études « pivots » de Rhumatologie, des études ont été réalisées dans un deuxième temps chez les patients atteints de MICI afin d'apporter des éléments concrets aux prescripteurs sceptiques face au concept d'extrapolation des indications sans études dédiées en hépato-gastro-entérologie.

✦ Une étude hongroise de cohorte observationnelle, prospective et multicentrique a été réalisée, à partir de mai 2014, afin d'analyser l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de CT-P13 chez 210 patients MICI (126 patients CD et 84 RCH). Les taux de réponses clinico-biologiques et de rémission clinique précoce ont été déterminés aux semaines 14 et 30. Les résultats de cette étude montrent que le biosimilaire de l'infliximab est efficace dans l'induction de la rémission et la réponse clinique des MICI. 81,4% des patients MC et 77,6% des patients RCH ont obtenu une réponse clinique à la semaine 14. Concernant les taux de rémission clinique, ils étaient de 53,6% pour les patients MC et de 58,6% pour les patients RCH. A la semaine 30, la proportion de patients ayant maintenu leur

² ACR = critère permettant d'évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. ACR20 signifie une amélioration d'au moins 20% des symptômes de PR.

réponse clinique était de 67,2% pour les patients CD et de 80% pour les patients RCH, les taux de rémission clinique étaient respectivement de 53,4% et 68%. Les résultats sont comparables à ceux des études observationnelles d'infliximab princeps (46).

✦ Un essai clinique, publié en janvier 2017, de phase III, randomisé, en double aveugle et en groupe parallèle a comparé, chez des patients souffrant de MC modérée à sévère, l'efficacité de l'infliximab princeps et de l'infliximab CT-P13. Les critères d'efficacité retenus sont l'activité de la maladie de Crohn avec les scores CDAI 70³ (réponse clinique) et CDAI 150 (rémission clinique). Cette étude s'est déroulée dans 58 centres d'études de 16 pays. 105 patients ont reçu CT-P13 et 101 ont été traités par infliximab princeps. Au bout de la 6^{ème} semaine les taux de réponse CDAI 70 étaient comparables entre CT-P13 (71,4%) et infliximab princeps (75,2%). Il en est de même pour CDAI 150, 42,9% des patients sous CT-P13 et 44,6% des patients sous infliximab princeps étaient en rémission clinique. Concernant l'apparition d'effets indésirables, 30,6% des patients traités par CT-P13 ont déclaré au moins un effet indésirable contre 35,8% pour les patients sous infliximab princeps. Le pourcentage de patient ayant présenté au moins un effet indésirable grave était le même pour les 2 groupes de patients (1,8%). Des réactions à la perfusion sont apparues chez 5,4% des patients CT-P13 et 5,5% des patients sous infliximab princeps, les taux d'infections liées au traitement anti-TNF α étaient de 2,7% et de 1,8% respectivement. Le profil de tolérance était ainsi semblable entre les patients traités par infliximab princeps et CT-P13 (47).

✦ Une méta-analyse publiée en avril 2017 décrit l'ensemble des études publiées sur l'efficacité et la tolérance de CT-P13 dans les MICI. Les critères évalués étaient le taux de réponse clinique, de rémission et d'effets indésirables rapportés chez les patients atteints de MC et de RCH sous traitement biosimilaire CT-P13.

Plusieurs études observationnelles évaluant l'efficacité et la tolérance du CT-P13 ont été retenues, regroupant 829 patients MICI traités par CT-P13. Parmi ces études, sept portaient sur l'effet de CT-P13 dans les MICI, les autres études concernaient le passage des patients traités par princeps vers le biosimilaire (elles seront décrites ci-après dans la partie dédiée aux études sur le switch). Dans la méta-analyse des sept études observationnelles, 552 patients MICI traités par CT-P13 ont été inclus. L'analyse de ces données montre que le taux de réponses cliniques était élevé au bout de 8-14 semaines (79% pour un intervalle de confiance de 95%) et de 24-30 semaines (77%) pour les patients MC. Ces taux sont similaires pour les patients RCH (74% et 77%) et sont aussi semblables aux résultats rapportés avec l'infliximab princeps dans des études antérieures.

³ CDAI = Score d'activité de la maladie de Crohn. CDAI 70 correspond à une baisse supérieure ou égale à 70 points du score CDAI

Les taux de rémission étaient de 66% et 60% aux 8-14 semaines et 24-30 semaines respectivement chez les patients MC et de 50% et 52% pour les patients atteints de RCH.

Pour les patients MC, les taux d'effets indésirables étaient faibles (8%) comprenant des réactions à la perfusion (7%), tuberculoses latentes (2%), infections (2%). Pour les patients RCH le pourcentage de survenue des effets indésirables globaux était aussi de 8%, les réactions à la perfusion de 3%, les infections de 3% et 2% de tuberculoses latentes. Le risque d'effets indésirables semble être similaire à celui rapporté avec l'infliximab princeps (48).

Cette méta-analyse a permis de montrer des valeurs élevées et persistantes de réponses et de rémissions cliniques chez les patients MICI traités par CT-P13.

Au total, les résultats de ces études d'équivalence montrent une équivalence d'efficacité et de tolérance entre l'infliximab princeps et le biosimilaire CT-P13 quel que soit l'indication.(49)

2. Points de vue des professionnels de santé face aux biosimilaires de l'infliximab

Une enquête menée auprès de membres de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) en 2013 montrait l'insuffisante confiance des gastro-entérologues envers les biosimilaires (50). Du fait de l'augmentation de l'utilisation du biosimilaire de l'infliximab, une nouvelle enquête réalisée en 2015 montre que la majorité des médecins spécialistes sont beaucoup plus confiants dans les biosimilaires : 28,8% sont totalement confiants et 17,8% très confiants contre 5% et 7,6% en 2013 respectivement. Ces derniers ont moins d'inquiétudes concernant les biosimilaires même si beaucoup (89,8%) sont contre la substitution automatique par le pharmacien du médicament princeps par le biosimilaire. 44,4% des spécialistes sont favorables à l'interchangeabilité entre princeps et biosimilaire, alors qu'ils n'étaient que 6% en 2013. La majorité des répondants (92,4%) pensent que le moindre coût des biosimilaires est leur principal avantage (contre 89,5% en 2013). Leur inquiétude principale repose sur l'immunogénicité que pourrait provoquer le biosimilaire. Seulement 19,5% n'ont pas confiance aux biosimilaires alors qu'en 2013 ce taux s'élevait à 66%. A propos de l'éducation sur les biosimilaires, 75,2% des répondants pensent qu'il est nécessaire de mieux informer sur les biosimilaires.

En deux ans, le point de vue des gastro-entérologues sur les biosimilaires a beaucoup changé, ils sont aujourd'hui plus confiants et favorables à leur utilisation. Le fort développement des connaissances actuelles, les publications de données cliniques fiables de plus en plus nombreuses dans leurs indications ainsi que les formations et informations transmises sont certainement responsables d'un tel changement de position (51) (52).

Dans le même sens, en 2015, un sondage s'est intéressé à l'avis des rhumatologues français à propos des biosimilaires. 116 rhumatologues ont participé à cette enquête, la plupart ont affirmé avoir de faibles connaissances et un manque d'information à l'égard des biosimilaires, il s'agissait plus particulièrement des rhumatologues exerçant en ville. 8 médecins seulement avaient déjà prescrit un médicament biosimilaire. La grande majorité des répondants (98,3%) avaient au minimum une interrogation au sujet des biosimilaires. Les freins principalement cités étaient le manque d'informations concernant la tolérance et l'extrapolation d'indications. Malgré ceci les répondants seraient globalement plutôt en accord avec le développement des biosimilaires et leur mise en place en initiation de traitement (53).

Une enquête a aussi été menée auprès de pharmaciens français en 2015, à l'aide d'un questionnaire en ligne, afin de faire le point sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs avis sur les biosimilaires. 802 pharmaciens hospitaliers (76,8%) et officinaux (22,2%) ont participé à cette enquête. 62,2% des pharmaciens avaient peu de connaissances sur les biosimilaires et 4,6% ont déclaré ne pas connaître les biosimilaires. Seulement 29% des répondants se sentaient bien informés à ce sujet. Les pharmaciens officinaux étaient les moins familiers avec les médicaments biosimilaires et avaient soulevé plus de questions par rapport aux hospitaliers.

En revanche dans leur pratique professionnelle, 58,2% des pharmaciens avaient déjà validé une ordonnance comprenant un médicament biosimilaire. Les freins perçus d'une prescription et d'une dispensation de médicaments biosimilaires sont pour eux l'extrapolation de l'efficacité (61,8%), le souhait des patients d'être traités par le princeps (61,8%), le manque de données sur la tolérance (56,7%) et le risque de majoration des inquiétudes et des craintes du patient (55,5%).

En tout, 70,9% des pharmaciens seraient en accord avec la mise en place des biosimilaires (54).

Une autre étude sur les connaissances et opinions de 229 pharmaciens sur les biosimilaires a été réalisée au Québec et en France à l'aide d'un sondage en ligne. Il ressort que les pharmaciens connaissent bien les différences entre génériques et biosimilaires. De plus, ils étaient en accord sur le fait qu'il est nécessaire de créer une liste de biosimilaires interchangeables et mais aussi que la gestion du risque immunogène des biosimilaires est une responsabilité qui doit être partagée entre pharmaciens et médecins. Cependant, l'opinion des pharmaciens diffère en ce qui concerne le consentement du patient avant la substitution (55).

Le principal constat a donc été le manque de connaissances des professionnels de santé concernant le concept de biosimilaire. L'EMA et la Commission européenne ont élaboré un guide d'informations pour les professionnels de santé afin qu'ils puissent avoir des réponses à leurs questions et aux inquiétudes des patients (18). Les titulaires de l'AMM des biosimilaires ont également mis en place des programmes d'éducatifs et d'informations auprès des prescripteurs et ont élaborés différents documents explicatifs pour les médecins et les patients. Les associations de patients se sont aussi intéressées à ce concept pour pouvoir répondre aux éventuelles questions des patients.

Les équipes pharmaceutiques hospitalières ont aussi œuvré à la mise en place d'outils d'information et ont accompagné les équipes de soins (médecins et infirmiers) afin d'augmenter les connaissances de chacun et d'harmoniser les messages transmis aux patients.

Cependant, les acteurs ambulatoires (médecins libéraux, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) désignent un manque de connaissances et souhaiteraient être mieux formés et avoir des outils d'information simples et compréhensibles pour leurs patients.

De façon générale, les professionnels de santé se rejoignent sur le fait qu'il existe un manque de politique de formation nationale indépendante de l'industrie sur les biosimilaires ce qui freine l'adhésion et l'utilisation des biosimilaires (constat rapporté dans le livret blanc des biosimilaires de 2017) (56).

Les professionnels intègrent progressivement la culture biosimilaire après avoir perçu la sécurité, l'efficacité, l'intérêt économique et d'accès aux thérapeutiques biologiques onéreuses. Ils ont commencé à introduire le médicament biosimilaire lors d'initiation de traitement, et cette pratique semble s'intégrer et se développer.

En revanche le passage au biosimilaire chez un patient déjà en cours de traitement par biomédicament interroge les médecins qui semblent réticents.

La problématique de l'immunogénicité semble être la crainte la plus importante des prescripteurs ainsi que l'accompagnement de cette proposition de switch auprès des patients ayant une maladie stabilisée sous biothérapie princeps pouvant être à l'origine d'une modification de leur relation médecin-patient par perte de confiance, suspicion ou effet nocebo...

Pour répondre aux craintes des professionnels de santé, un nombre croissant d'études d'efficacité et de tolérance sur le switch sont réalisées et montrent une similitude d'efficacité sans augmentation du risque entre autre d'immunogénicité.

3. **Etudes de switch de l'infliximab princeps vers un biosimilaire**

En juin 2017 a été publié dans la revue « Current rheumatology reports » un article recensant toutes les données cliniques disponibles concernant le switch de quatre biomédicaments de référence (des anticorps monoclonaux) vers leurs propres biosimilaires : Infliximab, Adalimumab, Etanercept et Rituximab.

Concernant l'infliximab, un certain nombre d'études cliniques et observationnelles portant sur le switch de l'infliximab princeps vers un biosimilaire ont été réalisées ou sont en cours d'études.

26 études de switch vers le biosimilaire CT-P13 (Inflectra® et Remsima®), réalisées dans les différentes indications, ont été identifiées. Un tableau répertoriant l'ensemble de ces études est disponible en annexe 1 de ce travail de thèse.

Parmi elles, trois sont des extensions d'essais cliniques réalisées en double aveugle chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante : PLANETRA, PLANETAS et une étude japonaise (49).

✦ L'étude d'extension de PLANETAS avait pour but de switcher les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par infliximab princeps vers CT-P13 afin d'en évaluer l'efficacité et l'innocuité en comparaison aux patients maintenus sous CT-P13. La durée de l'étude PLANETAS a été allongée à 102 semaines.

✦ L'extension de l'étude PLANETRA s'est déroulée de la même façon (que PLANETAS) pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde inclus dans PLANETRA et avait les mêmes objectifs. Au final la durée était aussi de 102 semaines.

✦ Dans le même sens, une étude japonaise évaluant également l'innocuité et l'efficacité du biosimilaire CT-P13 a été réalisée chez 104 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités pendant 54 semaines par infliximab princeps ou CT-P13. Puis une étude d'extension a été poursuivie après le passage de l'infliximab princeps à CT-P13 ou le maintien de CT-P13 pour le deuxième groupe de patients (57).

Dans ces trois études, il ressort que l'efficacité clinique était stable entre la population qui avait switché et celle qui n'avait pas switché. Dans le groupe de patients ayant participé au switch, l'efficacité était similaire avant et après le switch.

La sécurité et l'immunogénicité de ces biomédicaments étaient aussi équivalentes entre le groupe CT-P13 et le groupe qui n'avait pas switché.

Les études de switch les plus pertinentes du fait de leur qualité méthodologique, du grand nombre de patients inclus et/ou d'une longue durée de suivie des patients sont détaillées dans les paragraphes qui suivent.

✦ Une étude de phase III réalisée en 2015 au Royaume-Uni était composée de 56 patients atteints de maladies rhumatologiques ayant changé leur traitement Remicade® par CT-P13. Après 5 mois, 3 patients sont revenus au médicament de référence en raison d'une perte d'efficacité (BASDAI⁴ augmenté pour un patient, DAS28⁵ augmenté pour un autre patient) et un autre patient a repris le traitement Remicade® à cause de la survenue d'effets indésirables. 93% des patients sont donc restés sous CT-P13. La proportion de patients ayant interrompu le traitement par biosimilaire est semblable à ceux ayant arrêté le Remicade® l'année précédent le switch (58).

✦ Une étude de cohorte prospective, parue en novembre 2016, a été réalisée au CHU de Bordeaux auprès de patients atteints de spondylarthrite ankylosante (84%) et de polyarthrite rhumatoïde (16%). Son objectif a été d'évaluer le taux de maintien après le switch de l'infliximab princeps par Inflectra® son biosimilaire chez ces patients ainsi que les raisons d'interruption du biosimilaire. 85 patients du service de rhumatologie sur les 98 ont bien voulu switcher. Le suivi médian était de 43 semaines, au bout de cette période, 79% de patients atteints de SA et 43% de PR ont maintenu le traitement biosimilaire. La principale cause de l'arrêt du traitement Inflectra® était une perte d'efficacité (7/8 patients PR et 14/15). 8 patients ont eu des effets indésirables (infections pour 25%, réactions à la perfusion pour 25% et 25% de céphalées). Après le switch pour la plupart des patients ont bien toléré le biosimilaire. L'efficacité après le switch a été maintenue chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante. (59)

✦ A partir d'une base de données turque, une analyse descriptive d'une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traitée par infliximab a été réalisée en 2016. Sur les 3018 patients inclus, seulement 5% (148 patients) ont changé de traitement infliximab pour passer à CT-P13. La majorité des patients sont restés à l'infliximab princeps. De plus, 82% des patients ayant switché pour CT-P13 ont arrêté ce traitement au bout d'une période moyenne de 124 jours alors que 38% des patients restés à infliximab princeps l'ont interrompu au bout d'environ 256 jours. Cette analyse montre que peu de patients (5%) ont réalisé le switch de l'infliximab princeps vers le biosimilaire. La plupart des patients ayant opté pour CT-P13 l'ont arrêté, la majorité ont repris

⁴ BASDAI = indice permettant d'évaluer l'activité de la spondylarthrite ankylosante et de suivre son évolution.

⁵ DAS28 = critère de mesure d'efficacité de la polyarthrite rhumatoïde.

l'infliximab princeps. Il reste à savoir pourquoi autant de personnes mettent fin à leur traitement biosimilaire. (60)

L'extrapolation d'indications du biosimilaire de l'infliximab a été pourvoyeuse de scepticismes et d'inquiétudes auprès des professionnels de santé, de ce fait plusieurs études cliniques de switch d'infliximab princeps vers le biosimilaire ont été réalisées auprès de la population MICI principalement :

✦ Dans la méta-analyse d'avril 2017 (décrite précédemment dans la partie sur les données de bioéquivalence du biosimilaire), 6 études évaluaient l'évolution de l'efficacité et de la tolérance du biosimilaire chez des patients ayant switché de l'infliximab princeps vers le biosimilaire. Un total de 277 patients atteints de MICI ayant switché de l'infliximab princeps vers CT-P13 ont été inclus. Les taux de réponses cliniques étaient importants au bout de 30-32 semaines (85% chez les patients MC et 96% des RCH) et de 48-63 semaines (75% des patients MC et 83% pour les patients RCH) montrant que l'efficacité clinique a été maintenue lors du switch.

Au bout de 16 et 51 semaines les taux de rémission clinique étaient respectivement de 74% et 92% pour les patients MC et de 62% et 83% pour les patients RCH.

Les taux d'effets indésirables globaux étaient de 10% chez les patients MC et 22% chez les RCH regroupant les réactions à la perfusion (4% pour MC et 16% pour RCH), les infections (10% et 8%) et les tuberculoses latentes (3% et 5%).

Les taux d'effets indésirables étaient un peu plus élevés dans les études de patients ayant switché vers CT-P13 par rapport aux études d'observation de patient sous CT-P13 n'ayant pas switché.

Dans cette méta-analyse l'efficacité clinique s'est maintenue lors du passage de l'infliximab princeps à CT-P13. Les faibles taux d'effets indésirables globaux y compris la survenue d'infections ou les réactions à la perfusion sont semblables à ceux obtenus pour l'infliximab princeps. (48).

✦ **PROSIT-BIO cohort**, une étude italienne de cohorte observationnelle, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité clinique du biosimilaire de l'infliximab CT-P13 chez des patients atteints de MICI avec différents profils thérapeutiques antérieurs. 547 patients (313 atteints de MC et 234 de RCH) italiens ont participé à l'étude d'avril 2015 à mars 2016, dont 311 patients naïfs d'anti-TNF α , 139 antérieurement traités par au moins un médicament biologique anti-TNF α (105 adalimumab, 34 infliximab, 3 golimumab) et 97 patients avaient déjà switché de l'infliximab princeps au biosimilaire CT-P13 après environ 18 ± 14 perfusions d'infliximab princeps. Les 139 patients déjà exposés à un anti-TNF α l'ont arrêté en raison d'une perte d'efficacité (63%) et/ou d'apparition d'effets indésirables (23%).

Les 547 patients inclus dans l'étude ont été mis sous Inflectra (N=214) ou Remsima (N=333) avec un suivi moyen de $4,3 \pm 2,8$ mois. Les patients du groupe C qui avaient déjà switché n'ont pas changé de biosimilaire. Des effets indésirables graves (incluant les réactions à la perfusion) ont été rapportés chez 7,4% des patients naïfs d'anti-TNF α (groupe A), 22,3% des patients pré-exposés à au moins un anti-TNF α (groupe B) et 12,4% des patients qui étaient déjà traités par CT-P13 (groupe C). Pour l'ensemble des patients, les effets indésirables étaient des réactions à la perfusion (6,9%), des réactions dermatologiques (3,1%), des infections (0,7%), arthralgies (0,7%)...

Concernant les réactions aux perfusions, 3,2% du groupe A en ont présentées ainsi que 15,1% (groupe B) et 7,2% (groupe C). Les taux de réaction à la perfusion étaient 5 fois plus élevés chez les patients pré-exposés à un anti-TNF α par rapport aux patients naïfs d'anti-TNF α , et 3 fois plus élevés par rapport aux patients qui avaient déjà switché, ces deux comparaisons sont statistiquement significatives. Ces réactions à la perfusion ont conduit à l'arrêt du biosimilaire pour 2,6% patients du groupe A, 13,7% du groupe B et 2,1% du groupe C. Les taux d'arrêt du traitement étaient significativement plus élevés chez les patients pré-exposés aux anti-TNF α . Les taux d'anticorps anti infliximab chez les patients ayant des réactions à la perfusion n'ont cependant pas été dosés dans cette étude. Ces taux d'arrêt sont aussi à interpréter en sachant que d'après une étude de Ben Horin réalisée en 2011, au bout d'un an de traitement par anti-TNF α , 40% des patients ont une perte d'efficacité ou développent des effets indésirables qui pourront être à l'origine d'un arrêt de traitement. Ceci montre qu'une optimisation thérapeutique des patients sous anti-TNF α reste nécessaire (61).

Parmi tous les patients 5,3% ont interrompu le traitement à cause de réactions importantes à la perfusion et 2,9% à cause d'autres effets indésirables graves. Les effets indésirables apparus lors de cette étude ainsi que leur fréquence sont semblables à ceux retrouvés pour l'infliximab princeps.

Au bout de 8 semaines de suivi, 434 patients étaient encore inclus, 8,1% d'entre eux étaient en échec primaire. Les 399 patients ayant répondu à CT-P13 ont ensuite été suivis 24 semaines de plus. Au bout des 8, 16, 24 semaines supplémentaires les taux d'efficacité chez ces 399 patients étaient de 96,1%, 88,2% et 73,4% respectivement. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les trois groupes de patients (62).

✦ Une étude évaluant le maintien de l'efficacité et de la tolérance du switch de l'infliximab princeps vers CT-P13 (Remsima[®]) a été réalisée au sein du service de gastro-entérologie à l'hôpital universitaire d'Oslo pendant 6 mois. 143 patients traités par infliximab princeps pour leur MICI ont switché vers Remsima[®], dont 99 patients atteints de MC et 44 de RCH. La majorité des patients (97%) ont maintenu leur traitement par Remsima[®] après le switch. L'activité de la maladie est restée la même ainsi que les taux de calprotectine fécale, CRP, hémoglobine et concentration en infliximab.

Peu d'effets indésirables ont été découverts et des anticorps anti-infliximab sont apparus chez 3 patients (63).

✦ **NOR-SWITCH** est une étude indépendante norvégienne, très attendue publiée en mai 2017. C'est une étude de phase IV, randomisée, menée en groupe parallèle et en double aveugle. Elle évalue les effets en termes d'aggravation de la maladie mais aussi de sécurité, d'efficacité et d'immunogénicité liés au passage de l'infliximab princeps (Remicade®) vers le biosimilaire (CT-P13) en comparaison à la poursuite du traitement par Remicade®.

Les patients participant à l'étude étaient stabilisés avec un traitement par infliximab princeps depuis au moins six mois. Au total 481 patients, toutes indications confondues (155 patients atteints de MC, 93 de RCH, 91 de SPA, 77 de PR, 30 de rhumatisme psoriasique et 35 patients atteints de psoriasis en plaques) venant de 40 sites norvégiens ont participé à l'essai à partir d'octobre 2014, pour une durée de suivi de 52 semaines. Environ la moitié des patients ont switché vers CT-P13, le reste des patients ont poursuivi leur traitement par le médicament de référence. Au bout de 52 semaines, 26,2% des patients restés sous infliximab princeps ont eu une aggravation de la maladie contre 29,6% pour ceux ayant switché vers le biosimilaire. Cette différence de pourcentage n'est pas significative car elle se situe dans la marge de non infériorité prévue initialement. L'aggravation de la maladie était semblable pour chaque indication. La fréquence et la nature des effets indésirables apparaissent aussi similaires entre les deux groupes de patients. Les effets indésirables les plus représentés étaient des infections (nasopharyngites, infections urinaires...), et les réactions liées à la perfusion sont apparues chez 4% du groupe princeps et 2% du groupe CT-P13. L'apparition d'effets indésirables graves s'est produit chez 8,8% des patients sous biosimilaire et chez 10% des patients sous princeps. 4% et 3% des patients respectivement sous infliximab princeps et sous biosimilaire ont arrêté le traitement en raison d'apparition d'effets indésirables.

Enfin, concernant l'immunogénicité, 7,1% des patients traités par infliximab princeps et 7,9% traités par CT-P13 ont développé des anticorps anti-infliximab en cours d'étude.

Cette étude démontre que selon une marge de non-infériorité pré-spécifiée de 15%, le switch de l'infliximab princeps vers son biosimilaire est comparable par rapport à la poursuite du traitement par infliximab princeps en termes d'efficacité et de sécurité (64) (65) (66).

✦ En Finlande, une étude observationnelle monocentrique réalisée en 2016 chez des patients MICI ayant fait le switch d'infliximab princeps vers CT-P13 s'intéresse à la concentration résiduelle en infliximab, à la formation d'anticorps anti-infliximab et à l'activité de la maladie. Les taux d'anticorps anti-infliximab et la concentration résiduelle en infliximab ont été dosés avant la dernière injection d'infliximab princeps et avant la 3ème injection du biosimilaire.

62 patients MICI dont 32 MC et 30 RCH ont participé à cette étude. Le suivi était de 16 semaines. Aucune modification statistiquement significative des concentrations résiduelles médianes en infliximab n'a été observée pour les patients atteints de MC (5,75mg/l avant et 6,5mg/l après le switch). En revanche une diminution significative des concentrations en infliximab a eu lieu dans le groupe RCH (de 5,2mg/l à 4,25mg/l). Des anticorps anti-infliximab ont été produits seulement chez 2 patients. Pour l'ensemble des patients, aucune différence n'a été observée concernant les valeurs biologiques, l'activité de la maladie, la survenue d'effets indésirables. Aucune complication ne s'est produite. La plus faible concentration résiduelle d'infliximab après le switch chez les patients RCH est significative mais sans répercussions cliniques dans cette étude (67).

✦ L'essai clinique de phase III publié en janvier 2017 (décrit précédemment dans la partie des données de bioéquivalence du biosimilaire), réalisé chez des patients souffrant de MC, s'est poursuivi jusqu'à la semaine 54, les résultats ont été annoncés récemment lors de la 25^{ème} semaine de l'UEG (United European Gastroenterology) se déroulant du 28 octobre au 01 novembre 2017. Au bout de 30 semaines d'étude, des switchs ont eu lieu : certains patients sous infliximab princeps ont continué ce traitement alors que d'autres sont passés à CT-P13, les patients sous CT-13 ont continué ce traitement ou ont switché vers l'infliximab princeps. Au final, au bout de 6 semaines, l'efficacité entre infliximab princeps et le biosimilaire était la même en terme de réponse et de rémission clinique (résultats de l'essai de bioéquivalence décrit précédemment dans la partie correspondante). Après un an, les résultats sont stables, les taux de réponses restent semblables dans les quatre bras de l'étude. La tolérance était aussi similaire tout au long de ce suivi d'un an que ce soit en termes d'effets indésirables graves ou non, à type d'infections et d'immunogénicité (68).

✦ Une étude publiée en juin 2016 s'intéresse à l'efficacité du biosimilaire de l'infliximab chez les patients atteints de psoriasis. Les patients participant à l'étude étaient traités à l'université de Turin entre juillet 2015 et janvier 2016 pour un psoriasis en plaques modéré à sévère. Deux groupes de patients ont été inclus dans l'étude : les patients ayant switché de l'infliximab princeps vers le biosimilaire durant l'étude (N=30) et ceux naïfs d'infliximab pour lesquels l'infliximab biosimilaire a été débuté dans le cadre de l'étude (N=5).

Les patients traités et stabilisés antérieurement avec infliximab princeps n'ont pas connu de changements significatifs lors du switch vers le biosimilaire que ce soit au niveau de l'efficacité avec un score de gravité PASI⁶ significativement stable ou la survenue d'effets indésirables.

⁶ PASI = score qui évalue le degré de gravité du psoriasis en tenant compte de la surface de peau atteinte et des caractéristiques des plaques.

Ces résultats corroborent les données existantes sur le switch pour d'autres pathologies malgré ses limites (faible échantillon et temps de suivi court) (69).

Les études sur le switch ont fait émerger un constat qui questionne. En effet, une part non négligeable de patients stables sous infliximab princeps arrête le traitement par biosimilaire peu après le switch.

✦ Le registre danois **DANBIO** répertorie 802 patients atteints de maladies rhumatismales ayant réalisé le switch de l'infliximab princeps vers le biosimilaire. L'analyse de ce registre a permis de déterminer le taux de maintien du biosimilaire chez ces patients et l'activité de leur maladie. Cette étude a révélé que 15% des patients (132 patients) ont arrêté leur traitement biosimilaire avant la fin du suivi qui était de 1 an. Une perte d'efficacité pour 54% des patients et l'apparition d'effets indésirables chez 28% des patients auraient causé ces interruptions. Cette étude a montré que chez 802 patients anciennement traités par Remicade® sur une durée médiane supérieure à 6 ans, le switch de l'infliximab princeps vers le biosimilaire n'a pas d'effet négatif sur l'activité de la maladie. En comparaison à une cohorte historique de patients traités par Remicade®, le taux de maintien au biosimilaire ajusté sur une période de un an est légèrement diminué (70).

✦ L'étude **BIO-SWITCH** réalisée aux Pays-Bas et publiée le 18 octobre 2017 évoque les raisons pour lesquelles certains patients interrompent leur traitement biosimilaire après avoir switché. L'objectif principal était, chez des patients atteints de maladies rhumatologiques inflammatoires, d'évaluer les effets du passage de l'infliximab princeps vers son biosimilaire CT-P13 en termes d'efficacité, de pharmacocinétique, d'innocuité et d'immunogénicité.

192 patients sur les 222 traités par Remicade® ont bien voulu switcher vers CT-P13 et ont ainsi été inclus dans l'étude observationnelle de cohorte prospective et multicentrique. Un suivi des marqueurs d'activité de la maladie rhumatologique et des marqueurs de l'inflammation (DAS28-CRP, BASDAI, CRP) a été réalisé chez ces patients.

Après 6 mois d'étude, près d'un quart des patients (24%) ont arrêté leur traitement biosimilaire CT-P13 à cause d'une perte d'efficacité perçue pour 26 patients, d'apparition d'effets indésirables pour 11 patients et 10 ont ressenti une baisse d'efficacité et des effets indésirables.

Parmi eux 37 ont repris le traitement par Remicade®, 7 sont passés à un autre biomédicament et 3 n'ont pas repris de traitement biologique. Les patients ayant arrêté le biosimilaire ont décrit des symptômes tels que de la fatigue, des arthralgies, des prurits et myalgies. Il s'agit principalement d'effets indésirables subjectifs.

Les valeurs de CRP et d'anticorps anti-infliximab n'ont pas été modifiées alors que les taux de DAS28-CRP et les scores de BASDAI ont augmenté juste avant l'arrêt du biosimilaire.

Ce taux d'arrêt du traitement biosimilaire est élevé si on le compare au constat de l'étude DANBIO où 15% des patients avaient interrompu CT-P13 après le switch et de l'étude NOR-SWITCH où moins de 10% des patients passés sous CT-P13 l'ont arrêté.

Dans l'étude BIO-SWITCH les patients étaient au courant du switch contrairement à l'étude NOR SWITCH qui a été réalisée en double aveugle. Les chercheurs expliquent cette différence de résultat par un effet nocebo ou une attribution à tort au biosimilaire de manifestations provenant en fait d'une autre cause non pharmacologique (effet d'attribution) (71) (72).

Dans l'objectif d'éviter les arrêts de traitement causés par une perception subjective, l'amélioration de la communication médecins/patients est nécessaire en vue d'une meilleure acceptation du switch vers le biosimilaire.

Le switch des patients déjà traités par Remicade® reste une décision qui repose sur le dialogue entre médecins et patients.

Cependant, même si comme vu ci-dessus, un nombre croissant d'études d'efficacité et de tolérance montre, en général, un maintien de l'efficacité sans augmentation du risque d'effets indésirables entre autre d'immunogénicité redoutée par les soignants, se pose la question de l'avis des patients sur ce switch. Peu de données sont recensées concernant le positionnement des patients à propos du switch d'un médicament biologique vers le biosimilaire.

Parmi les rares éléments disponibles actuellement à ce sujet, une étude internationale sur les biothérapies et les biosimilaires réalisée aux Etats-Unis (US) et dans l'Union Européenne (EU) en avril et mai 2014 a permis de recueillir des données patients sur la thématique des biosimilaires. L'objectif était d'acquies une meilleure compréhension des niveaux de connaissance, de sensibilisation et d'utilisation des biosimilaires chez les patients atteints de maladies inflammatoires mais aussi chez les soignants et la population générale. Pour cela un sondage contenant 56 questions a été mis en ligne.

Les répondants sont divisés en différents groupes : les patients non adhérents à une association de patients, ceux adhérant à une association, les soignants et des personnes de population générale malades ou non. Pour commencer, ils sont questionnés sur leurs connaissances à propos des biomédicaments et des biosimilaires, puis les définitions des médicaments biologiques et biosimilaires leur sont fournies afin de mieux connaître leur perception à ce sujet. 3198 personnes ont participé à cette enquête.

○ *Biomédicaments :*

Le pourcentage le plus élevé de répondants ayant au moins une connaissance de base sur les biothérapies est représenté par les patients, avec une meilleure connaissance pour ceux adhérents à une association de patients, ce qui pouvait s’attendre. De plus, les adhérents à une association de patients sont les plus nombreux à déclarer être traités par biothérapie.

Comme attendu, le plus grand nombre de personnes n’ayant jamais entendu parler des médicaments biologiques est représenté par le groupe de la population générale.

○ *Biosimilaires :*

La sensibilisation des répondants aux biosimilaires était faible quelque que soit le groupe, jusqu’à 70% des personnes n’avaient jamais entendu parler des biosimilaires. Logiquement les patients connaissaient le mieux la notion de biosimilaire mais seulement 9%(US), 11%(EU) pour les non adhérents à une association de patients et 20%(US), 30%(EU) pour les adhérents avaient au moins une notion sur les biosimilaires.

○ *Perceptions de l’efficacité et de la sécurité des biosimilaires :*

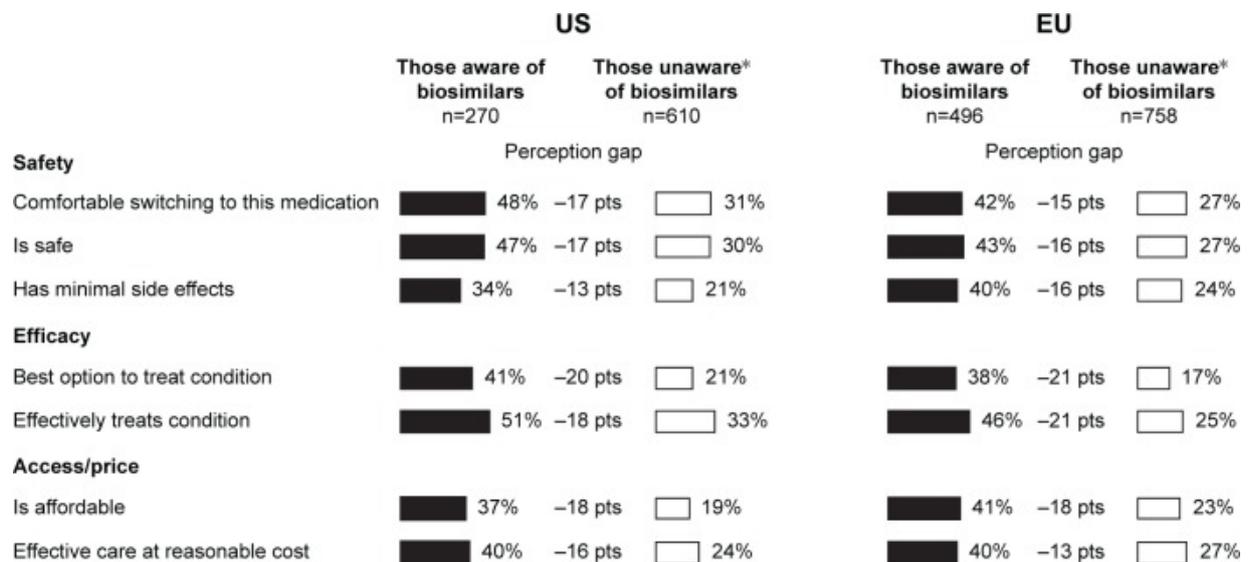


Figure 7 : Différences de perceptions des patients au sujet des biosimilaires selon leur niveau de connaissance du concept (73)

Le niveau de connaissance sur les biosimilaires a une influence sur les perceptions des patients. En effet, les répondants ayant le plus de connaissances ont des perceptions positives sur les biosimilaires notamment en termes d’efficacité, de sûreté et de prix des biosimilaires.

- *Perceptions de l'efficacité et de la sécurité des biosimilaires en comparaison aux médicaments biologiques chez les patients connaissant les biosimilaires :*

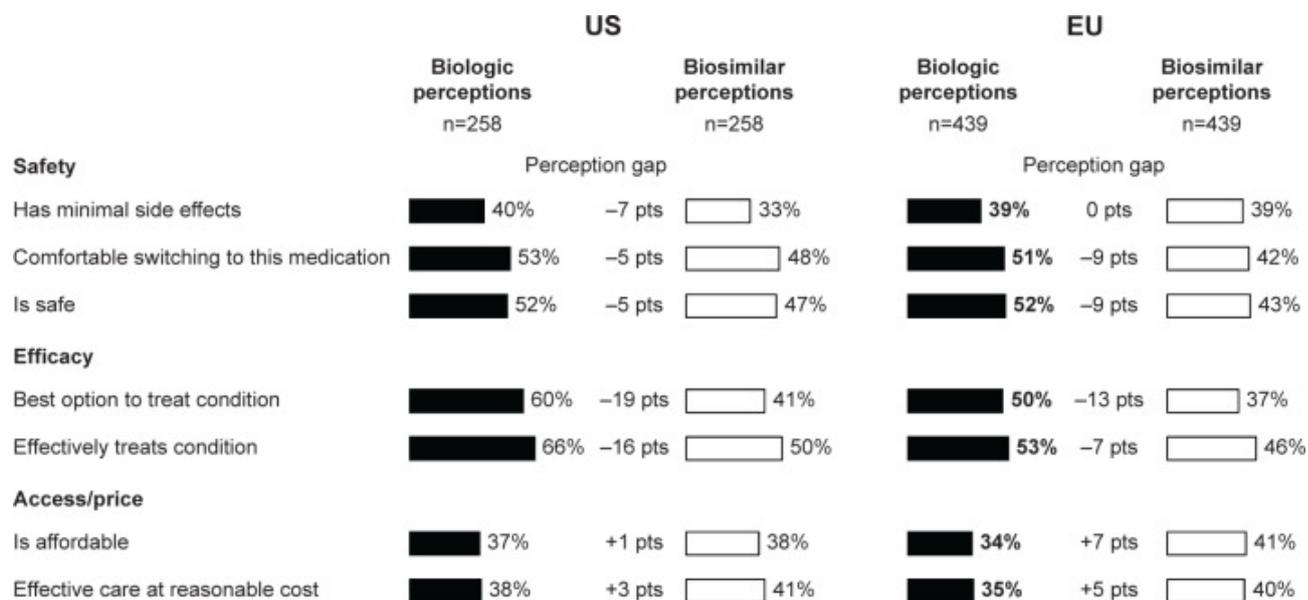


Figure 8 : Différences de perceptions des patients connaissant le concept de biosimilaire au sujet des biosimilaires et des biomédicaments (73)

Les patients perçoivent une meilleure sécurité et efficacité envers les biomédicaments par rapport aux biosimilaires. Cependant ils évoquent quand même l'intérêt d'un prix plus abordable en gardant des soins de qualité.

Les plus grands écarts d'opinions concernent l'efficacité des biomédicaments comparativement aux biosimilaires. La majorité des patients soit 60% pour les US et 50% pour l'Europe pensent que les médicaments biologiques sont le meilleur traitement, seuls 41% des patients des US et 37% des patients européens ont la même perception pour les biosimilaires.

Il ressort de cette enquête que les patients connaissent les biothérapies mais peu les biosimilaires et ont peu confiance dans cette « nouvelle » proposition thérapeutique même s'ils semblent percevoir l'intérêt économique pour le système de santé. Concernant le switch, la seule donnée disponible qui renforce le constat précédent est que la connaissance du fabricant du biosimilaire apparaît comme un facteur influent sur le choix des patients pour accepter le switch (29%). (73)

Devant le peu de données explicatives pour la pratique clinique sur la position des patients par rapport aux biosimilaires, ce travail se propose de recueillir l'avis des patients atteints de maladies inflammatoires sur le switch d'infliximab princeps vers le biosimilaire en identifiant les potentiels freins et leviers à ce changement de traitement.

PARTIE 3 : ENQUETE AUPRES DES PATIENTS : QUE PENSENT-ILS DU SWITCH ?

1. **Objectifs de l'étude**

Dans le contexte actuel de développement des biosimilaires dont ceux de l'infliximab, il semble incontournable d'en savoir plus sur l'opinion des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques concernant le switch de leur traitement vers le biosimilaire.

En effet, il existe peu de données publiées concernant la perception et les connaissances des patients face aux biosimilaires et sur un éventuel switch de leur traitement princeps vers son biosimilaire.

Une connaissance plus précise de l'opinion des patients permettrait d'adapter les discours et informations portées par les professionnels de santé afin de répondre au mieux aux questions soulevées par ce nouveau concept thérapeutique.

Ce travail a donc pour objectif d'évaluer la perception des biosimilaires par les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, et plus particulièrement les patients MICI traités par infliximab, ainsi que leur avis sur un potentiel switch de l'infliximab princeps vers un biosimilaire. Les leviers et les freins à l'acceptation de ce switch sont recherchés et analysés.

2. **Matériels et méthodes**

2.1 **Population et durée de l'étude**

L'étude a été réalisée auprès de patients traités par infliximab princeps, atteints de différentes pathologies inflammatoires chroniques (MICI, rhumatismes inflammatoires et pathologies auto-immunes inflammatoires diverses).

Les patients ont été rencontrés au sein des services d'hôpitaux de jour (HDJ) d'Hépatogastro-entérologie, de Rhumatologie et de Médecine interne du CHU Grenoble Alpes.

Cette étude a débuté en juin 2016 pour une durée de 2 mois.

Elle a commencé dans le service d'Hépatogastro-entérologie et a été étendue au sein des unités d'HDJ de Rhumatologie et de Médecine interne afin de tester la transversalité des éléments de perception retrouvés auprès des patients MICI et pouvoir envisager l'extrapolation des résultats retrouvés. Le nombre de patients inclus repose sur une démarche de diversité de profils. La taille de l'échantillon a été déterminée à travers l'évaluation de la redondance des thèmes clés apportés par les patients.

La méthode de sélection de l'échantillon correspond à l'échantillonnage aléatoire de type stratifié.

Cela consiste à diviser une population hétérogène en sous-populations appelées strates, constituées d'éléments homogènes. Pour chaque strate, les sujets sont choisis de manière aléatoire sans critères préétablis. L'enquêteur se rendait le matin à l'hôpital de jour et réalisait les entretiens auprès des patients présents ce jour-là. Cependant la diversité de profils est respectée par le biais de différentes strates qui correspondent aux populations de patients venant de trois services d'HDJ.

2.2 L'entretien

2.2.1 Type d'entretien

Il s'agit d'une étude qualitative reposant sur la réalisation d'entretiens semi-directifs individuels.

L'entretien semi-directif est une technique de recueil d'informations permettant de centrer le discours des personnes interrogées autour de thèmes définis préalablement et inscrits dans un guide d'entretien. Il permet au patient, à la différence de questionnaires, de s'exprimer librement.

Tous les entretiens sont réalisés par une seule et même personne, un étudiant en pharmacie de 5^{ème} année en stage au CHU à cette période, ne prenant pas en charge directement les patients interrogés.

Un guide d'entretien a été construit en deux parties :

- la première partie s'intéresse à des informations concernant les profils des patients dont des aspects familiaux, socioprofessionnels, les antécédents du patient et l'historique de ses traitements.
- l'autre partie a été élaborée à partir de données actuelles sur les biomédicaments, biosimilaires et plus particulièrement sur le Remicade® et l'Inflectra® enfin de pouvoir informer et questionner le patient. Les entretiens n'ont pas été enregistrés mais une prise de note des verbatims des patients a été réalisée en temps réel durant l'entretien.

2.2.2 Déroulement de l'entretien

L'entretien se déroule en plusieurs étapes. Pour commencer, le dialogue est centré sur le patient et son traitement. On s'intéresse à sa maladie, l'année du diagnostic, sa situation familiale et professionnelle. Le patient parle de sa pathologie et de son traitement. Il rappelle son historique médicamenteux et fait part des éventuels effets indésirables vécus avec des médicaments en général. Son parcours thérapeutique est étudié, notamment le profil d'efficacité et de tolérance des autres médicaments utilisés pour traiter sa maladie inflammatoire.

Puis le discours se centre sur le Remicade[®], le patient confie son propre ressenti concernant ce biomédicament. Le positionnement du patient à propos des génériques est aussi recueilli afin d'explorer son potentiel impact sur la perception des biosimilaires.

La discussion se focalise ensuite sur le sujet du biosimilaire. Une phrase d'amorce introduit cette notion : « Actuellement vous êtes traité par Remicade[®], un biosimilaire du Remicade[®] nommé Inflectra[®] a été mis à disposition des patients depuis 2015. » Il est alors expliqué au patient que toutes les initiations de traitement par infliximab se font désormais avec Inflectra[®].

Après cela, trois questions sont posées au patient :

- Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires ?
- Et particulièrement du biosimilaire du Remicade[®] : Inflectra[®] ?
- Si Oui par quels moyens ?

Ensuite, si besoin le patient est informé sur la définition du biomédicament et du biosimilaire en axant le discours sur l'exemple du Remicade[®].

L'information transmise de façon identique à tous les patients est la suivante : « Un biosimilaire est une copie du médicament de référence. Ce n'est pas un générique, en effet, l'efficacité et la tolérance de ce médicament ont été évaluées auprès de patients à la différence des génériques pour lesquels l'équivalence n'est testée qu'auprès de personnes non malades. Comme c'est une copie, le laboratoire n'a pas eu à faire de recherche pour découvrir le médicament et d'études pour trouver la dose ce qui fait que ce biosimilaire est moins cher que le Remicade[®]. Le Remicade[®] coûte pour un flacon de 100mg : 363 euros et l'Inflectra[®] pour un flacon de 100mg : 260 euros. Même efficacité, même tolérance, même suivi. La seule chose à surveiller serait une réaction « allergique » possible sachant que le Remicade[®] est un biosimilaire de lui-même car les procédés de fabrication depuis sa commercialisation ont changés plusieurs fois dans le but de sécuriser et d'améliorer le processus. L'objectif de la mise à disposition des biosimilaires est de proposer des traitements aussi efficaces et bien tolérés mais moins chers dans le cadre de traitement très onéreux pour permettre de traiter le plus grand nombre de patients. Le développement de biosimilaires se fait dans différents champs, par exemple la diabétologie (Lantus[®]) mais aussi les maladies auto-immunes, la cancérologie... »

Toutes les informations transmises au patient lors de l'entretien sont retrouvées de manière précise dans le guide d'entretien en *annexe 2* de ce travail.

La discussion sur le switch peut ensuite commencer. Le but étant que le patient donne son avis sur un potentiel switch de son traitement Remicade[®] vers le biosimilaire, tout en explorant les réponses apportées. Les questions de relance sont orientées de façon à ce que le patient explique les raisons de son choix sur le switch.

2.2.3 Analyses qualitatives des données

La totalité des données obtenues lors des entretiens est transposée sur un tableur Excel permettant l'analyse. L'étude de l'ensemble des verbatims recueillis lors des entretiens se fait à travers la méthode d'analyse thématique. Cette dernière consiste à repérer dans le contenu les principales idées sémantiques et d'en réaliser une catégorisation. Il s'agit d'une « thématisation » des verbatims obtenus. A l'aide de ce classement, l'interprétation devient structurée.

L'analyse de contenu se déroule en plusieurs étapes. Elle consiste tout d'abord en une lecture des verbatims obtenus en les classant en différents thèmes selon leur récurrence. Tout au long de la lecture, cette catégorisation peut être modifiée ou améliorée. Puis, une fois la retranscription des verbatims terminée, l'analyse statistique permet de quantifier la fréquence d'apparition des différents thèmes et de les hiérarchiser (74), (75), (76).

3. **Résultats**

106 patients ont été inclus dans l'étude : 76 patients atteints de MICI, 25 patients souffrant de rhumatismes inflammatoires et 5 patients de médecine interne.

3.1 Patients MICI

76 patients MICI ont participé à l'étude.

3.1.1 Profil des patients

3.1.1.1 Critères sociodémographiques

- Age

La moyenne d'âge est de 41 ans. La médiane est de 38 ans [20ans; 88ans].

- Sexe

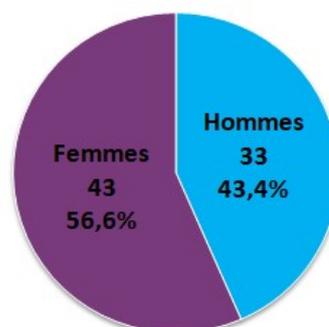


Figure 9 : Répartition des patients par sexe

Plus de la moitié de l'échantillon est représentée par des femmes (56,6%).

- Catégorie socioprofessionnelle

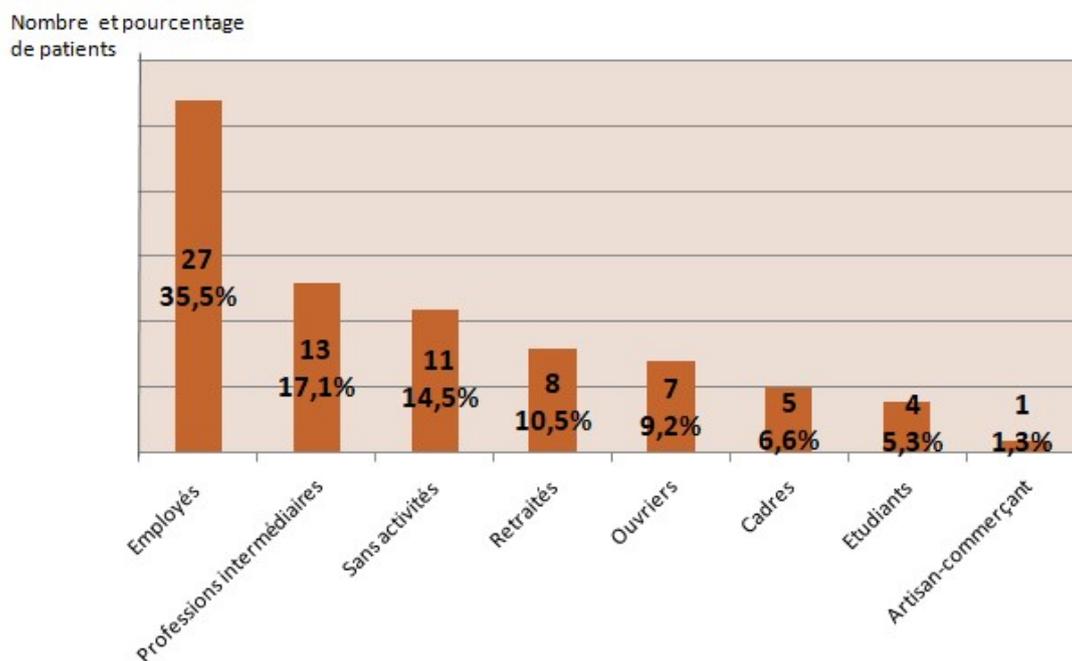
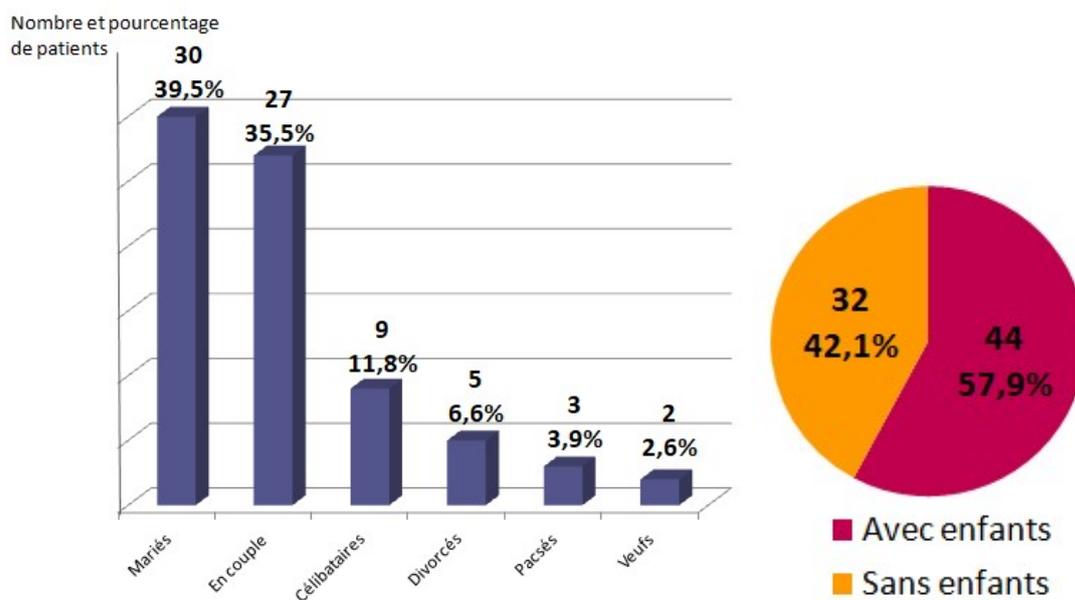


Figure 10 : Répartition des patients par catégorie socioprofessionnelle

Au niveau socioprofessionnel, les patients inclus se répartissent dans différentes catégories avec une prédominance pour la catégorie employés (35,5%) suivie des professions intermédiaires (17,1%) et des personnes sans activités au moment des entretiens (14,5%).

- Situation familiale



Figures 11 et 12 : Répartition des patients selon leur situation familiale

75% des patients vivent en couple, qu'ils soient mariés ou non ; et 57,9% sont parents.

- Tabac

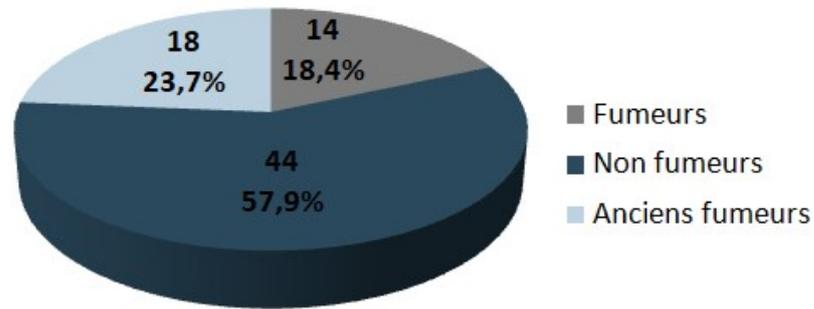


Figure 13 : Profil tabagique des patients

On remarque que plus de la moitié des patients sont non-fumeurs et ne l'ont jamais été alors que 23,7% ont arrêté.

3.1.1.2 Concernant la pathologie des patients

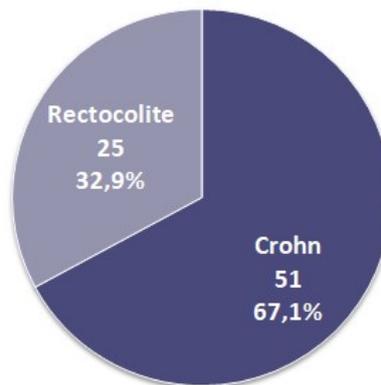


Figure 14 : Répartition des patients par type de MICI

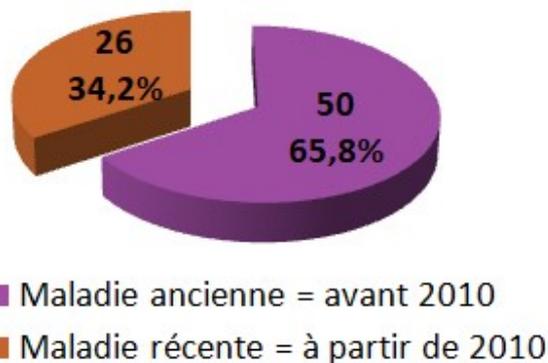


Figure 15 : Ancienneté de la maladie en fonction de l'année du diagnostic

La majorité des patients (67%) sont atteints de la maladie de Crohn. Pour presque 66% il s'agit d'une maladie ancienne c'est-à-dire diagnostiquée depuis plus de 5 ans.

3.1.1.3 Concernant leurs traitements spécifiques MICI

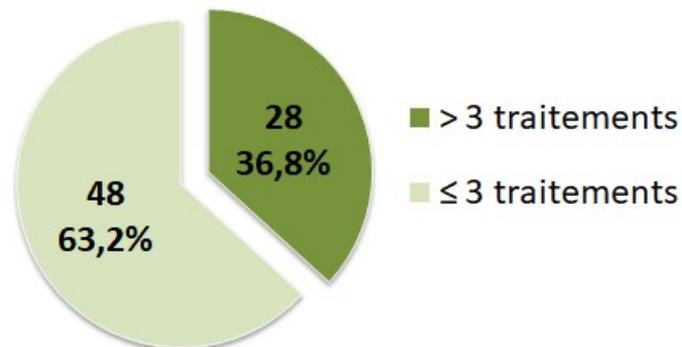


Figure 16 : Nombre de lignes thérapeutiques antérieures au Remicade®

Plus de 60% des patients ont eu moins de trois lignes thérapeutiques avant d'être traités par Remicade® ce qui montre une tendance vers la stratégie Top-down c'est-à-dire avec indication des anti-TNFα dès la première ligne thérapeutique ou très tôt.

D'autre part, 19 patients (soit 25%) ont déjà eu un anti-TNFα avant l'infliximab c'est-à-dire l'Adalimumab (Humira®) pour la majorité et Golimumab (Simponi®) pour un patient.

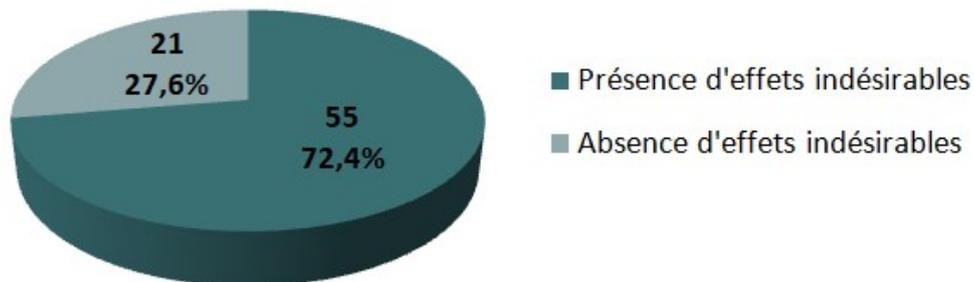


Figure 17 : Répartition des patients selon leur tolérance à l'infliximab princeps

On remarque que la majorité des patients ont rapporté avoir vécu ou vivre des effets indésirables sous Remicade®.

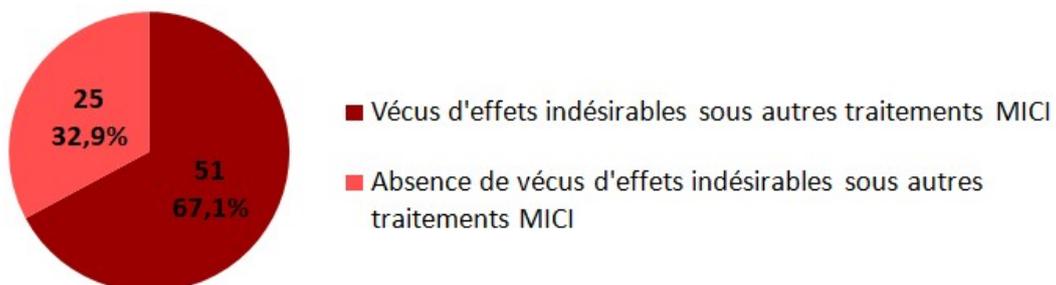


Figure 18 : Répartition des patients selon leur tolérance aux traitements MICI antérieurs à l'infliximab princeps

La majorité des patients ont présenté des effets indésirables avec leurs autres médicaments pour prendre en charge leur MICI. Seulement 32,9% des patients n'ont pas observé des effets indésirables avec leurs anciens traitements MICI.

3.1.2 Avis des patients concernant les médicaments génériques

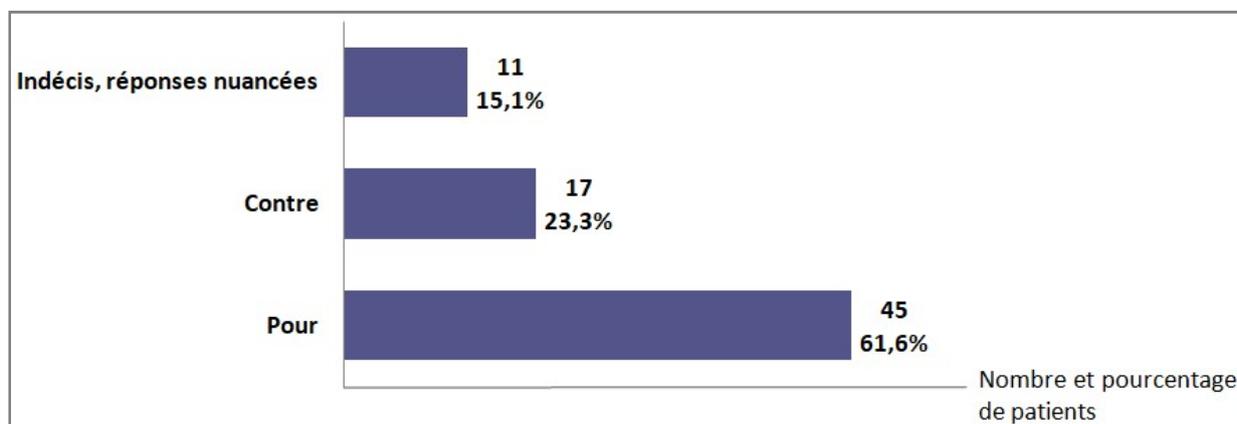


Figure 19 : Perceptions des génériques : Etes vous plutôt pour ou contre les génériques?

73 patients sur 76 ont répondu à cette question. Parmi eux, 61,6% prennent des génériques sans soucis et sont plutôt pour la substitution. En revanche, 17 patients sont contre les génériques et refusent de les utiliser. Les 15,1% restant sont mitigés sur le sujet, ils ne savent réellement pas qu'en penser ou préfèrent prendre le princeps de certains médicaments notamment les traitements de longue durée qui concernent des pathologies chroniques.

3.1.3 Connaissances des patients sur les biosimilaires

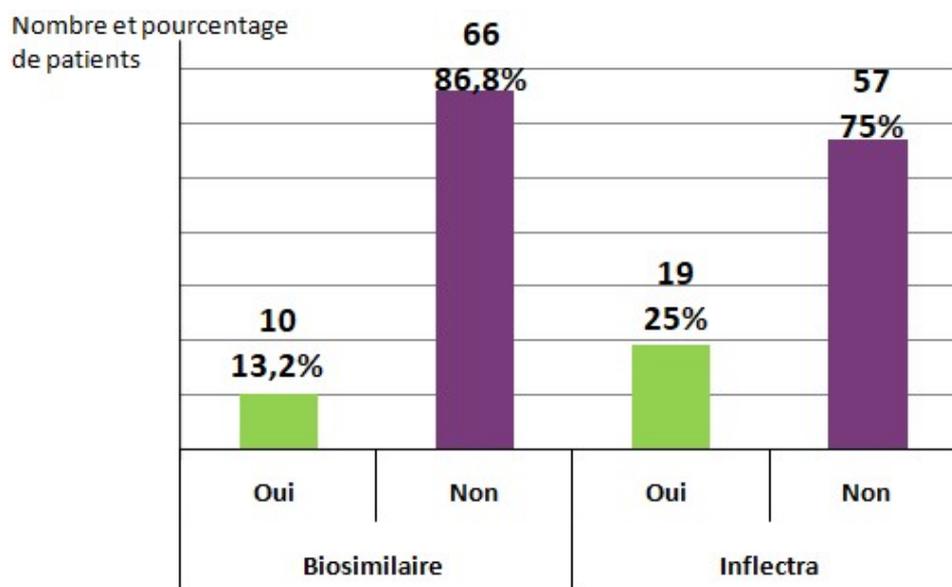


Figure 20 : Connaissances des patients concernant les biosimilaires et Inflectra® : Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires et de l'Inflectra® ?

86,8% des patients n'ont jamais entendu parler du terme « biosimilaire » et seulement 25% des patients ont entendu le nom « Inflectra ». Les termes ont été entendus pour 5 patients par leur médecin gastro-entérologue, 5 autres lors de leur passage en Hôpital de Jour et 4 patients ont vu ces termes sur le site de l'AFA (Association François-Aupetit). Le reste des patients ayant entendu parler des termes biosimilaire ou Inflectra ne se souviennent plus de leur source d'information.

3.1.4 Réponses des patients quant à leur avis sur le switch du Remicade® vers le biosimilaire Inflectra®

Trois grands groupes de patients ont été identifiés : Accord pour le switch, Refus du switch et Ambivalence face au switch.

Dans chaque groupe, à partir des verbatims des patients, des thématiques explicatives de la position des patients quant au switch ont été proposées. Les verbatims employés par chaque patient apparaissent dans la colonne du milieu. Chaque thématique proposée est pondérée par un chiffre correspondant au nombre de patients mentionnant le thème (chiffre accolé au verbatim entre parenthèse).

Chaque patient peut décrire plusieurs arguments pour expliciter sa position. Lorsqu'une réponse suffit à elle seule à définir la position du patient celle-ci est mentionnée en caractère gras et suivi du chiffre correspond (en caractère gras également).

N=76 patients MICI

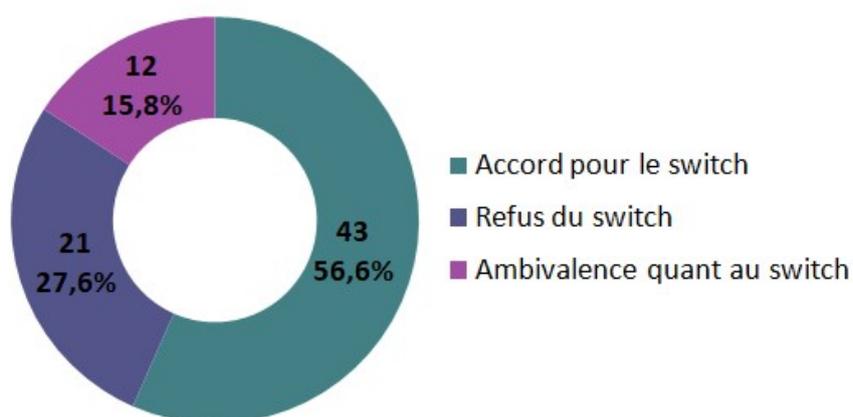


Figure 21 : Avis des patients MICI sur le switch du Remicade® vers son biosimilaire : Seriez vous d'accord pour switcher ? (N=76)

Sur 76 patients atteints de MICI, 43 donneraient plutôt leur accord pour le switch de leur traitement vers le biosimilaire (soit 56,6%), 12 patients sont ambivalents sur cette question (soit 15,8%) et 21 refusent de switcher vers le biosimilaire (soit 27,6%).

3.1.4.1 Concernant les patients donnant plutôt leur accord pour un éventuel switch (N = 43 patients)

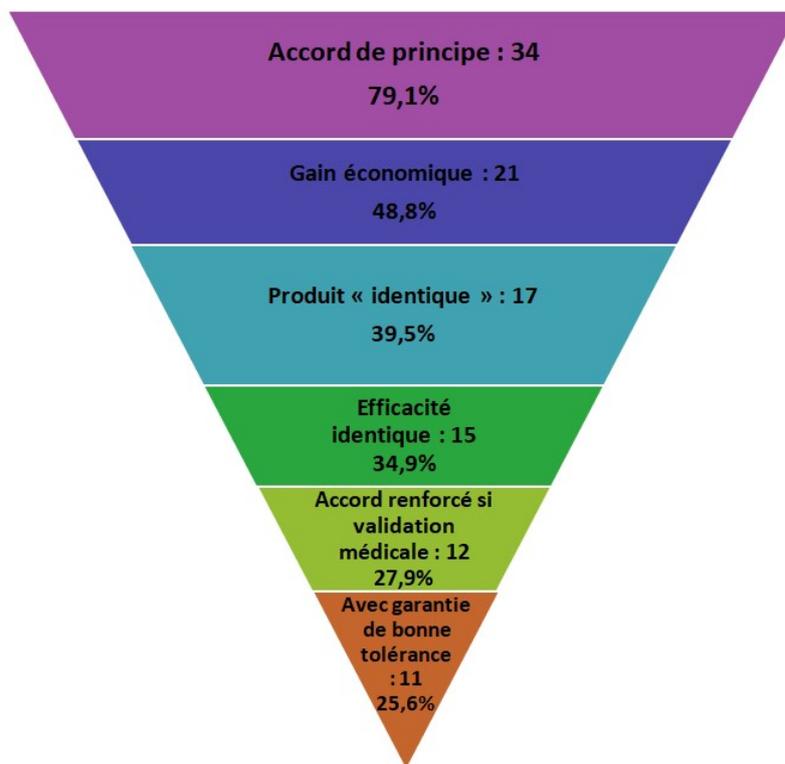


Figure 22 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients en accord avec le switch

79,1% d'entre eux répondent oui au switch par accord de principe, ils n'y voient pas d'objections, cela ne les dérange pas. Pour 48,8% des patients, le gain économique est une bonne raison de switcher et pour 4 d'entre eux, soit 9,3% des patients en accord avec le switch, il s'agit du seul argument qui motive leur accord.

La 3^{ème} notion principale qui ressort des réponses positives concernant le switch repose sur la similarité de la molécule et de son mode d'administration. En effet, 39,5% des patients approuvent le switch car le biosimilaire est perçu comme un produit « identique » au Remicade®.

Pour 34,9% des patients, le fait que l'efficacité soit identique est un point qui incite à switcher et 27,9% approuveraient le switch après un positionnement dans ce sens, de leur médecin gastro-entérologue. En effet, la plupart des patients n'ayant pas connaissance du concept de biosimilaire, leur positionnement quant au switch pendant l'entretien, fait suite à une information non transmise ni échangée avec leur médecin spécialiste.

25,6% des patients accepteraient le switch si le profil de tolérance reste identique. Enfin 6 patients sur les 43 en accord avec le switch évoquent le besoin d'une possibilité de revenir au Remicade® s'il apparaît un événement indésirable ou un vécu comme tel avec Inflectra®.

Tableau III : Réponses des patients donnant leur accord pour le switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
<p style="color: green; text-align: center;">Accord de principe</p>	<p>34</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oui pourquoi pas 4 - Pourquoi pas, pas contre 2 - Complètement pour, sans problèmes 1 - Totalement pour le principe 1 - Est déjà passée par tous les traitements donc ça ne la dérange pas de switcher 1 - Ne voit pas d'objections 1 - Cela ne pose pas de soucis, ça ne dérange pas, c'est mieux 1 - De la façon où s'est présenté on peut difficilement être contre 1 - N'en pense pas grand-chose car Remicade® ne marche pas et avant rien n'a marché 1 - Ne voit pas d'inconvénients mais c'est quand même un gros traitement 1 - Il faut tester 1 - Aimerait plutôt un traitement qui a une meilleure efficacité 1 - C'est bien, il n'y a pas de soucis, si ça fait progresser 1 - Pas d'a priori, c'est compliqué de changer un médicament qui marche bien, il faut y aller à tâton, à essayer 1 - Comment donner un avis? On est des cobayes, mais pourquoi pas 1 - Si c'est reconnu comme le Remicade® pourquoi pas, il est bien actuellement avec Remicade®, si ça reste comme ça avec Inflectra® ça ne pose aucun problème 1 - Pas de problèmes, veut bien tenter Inflectra® 1 - Traiter plus de patients 1 - Oui ça m'est égal 1 - ça ne l'a dérange pas plus que ça, il n'y a pas de raisons de dire non 1 - Pas d'inconvénients, si le résultat est le même on le verra vite, prend déjà les génériques, il verra s'il se sent moins bien 1 - N'y voit pas d'objections particulières 1 - ça ne me dérange pas 1 - Pas du tout de problèmes 1 - N'y voit pas d'inconvénients 1 - Favorable, aucun souci, c'est une copie, un problème de brevet 1 - Oui, mais ce serait mieux que ce soit un mode d'administration moins violent 1 - A confiance, ne voit pas pourquoi ne nous croirait pas 1 - Aucun problème 1 - Pas contre, elle ne s'inquiète pas de ce qu'on lui injecte, elle ne paye pas 1
<p style="color: green; text-align: center;">Gain économique</p>	<p>21</p>	<ul style="list-style-type: none"> - moins cher 4+2 - Pas contre si moins cher 1 - a demandé le prix de l'Inflectra® : économie pour la sécu 1 - Plus c'est abordable mieux c'est, est entièrement pour que ça coûte

		<p>moins cher à l'Etat vu le prix du Remicade® 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - C'est bien qu'il y ait ce nouveau traitement moins cher 1 - Serait prête à faire le switch vu que c'est moins cher 1 - Si moins coûteux 1 - C'est tout bénéf si c'est moins cher 1 - Si moins cher, quand on voit déjà le prix de l'Humira® 1 - Oui si niveau coût ça peut soulager aussi 1 - Si c'est moins cher pour la sécurité sociale 1 - Le patient demande si c'est vraiment moins cher (ni voit pas d'objections particulières) 1 - Si ça peut faire des économies à la sécurité sociale 1 - En plus si ça fait des économies 1 - En plus c'est mieux pour la sécurité sociale 1 - C'est bien car c'est à un moindre coût 1
Produit « identique » (molécule et modalité d'administration)	17	<ul style="list-style-type: none"> - Si même chose 2+1 - Si même molécule 2 - Est d'accord si c'est la même chose, même molécule 1 - Ok si c'est la même chose au final 1+1 - Si même chose tant mieux est ok si rien ne change 1 - Si même chose n'est pas contre 1 - ça ne change rien 1 - Si c'est la même chose je m'en fou, si c'est les mêmes composants 1 - Si c'est le même confort, les contraintes sont les mêmes. 1 - C'est pareil 1 - Si c'est le même produit 1 - Si le médecin dit que l'Inflectra est efficace et pareil il passera à Inflectra 1 - Si le médecin lui dit que c'est la même chose et le même effet, il n'y est pas opposé 1
Efficacité identique	15	<ul style="list-style-type: none"> - Si même effet 5+1 - Aussi efficace 2 - Si efficace comme le Remicade® 1 - Si même efficacité, si ça fait pareil 1 - Si aussi efficace ne dit pas non 1 - Si ça marche aussi bien est d'accord 1 - « Que ce soit l'un ou l'autre du moment que ça marche » 1 - Si le médecin dit que l'Inflectra® est efficace et pareil il passera à Inflectra 1 - Si le médecin lui dit que c'est la même chose et le même effet, il n'y est pas opposé 1
Accord renforcé si validation médicale	12	<ul style="list-style-type: none"> - Oui si le Dr est d'accord, fait confiance au docteur, ne peut pas donner son avis car pas spécialiste mais voudrait l'avis du médecin et lui ferait confiance 1 - Suit ce qu'on lui dit de faire 1 - A du mal à se prononcer, il faudrait des éléments statistiques 1 - Veut avoir l'avis du médecin, veut discuter avec lui pour qu'il la rassure 1 - Il faut demander au médecin, attente d'une confirmation du médecin, si le médecin est pour, le patient serait pour 1

		<ul style="list-style-type: none"> - Le patient veut bien essayer de faire des choses, il faut en parler avec le médecin 1 - Aux médecins de donner leurs avis s'ils lui proposent 1 - A toujours fait confiance au service et médecins d'ici. Si c'est approuvé ici (par les médecins) il n'y a pas de soucis, je leur laisse faire leur métier 1 - Il faut demander au médecin 1 - Il fait confiance au Dr, c'est lui qui prendra la décision. S'il lui dit que c'est la même chose et le même effet, Il n'y est pas opposé. 1 - C'est le médecin qui décide, s'il dit qu'il faut y passer, il y passera! Si le médecin dit que l'Inflextra® est efficace et pareil il passera à Inflextra®. Le patient dit qu'il ne s'y connaît rien, qu'il fait confiance au médecin, c'est son métier 1 - Il faut voir avec médecin, c'est lui qui prend la décision, oui avec accord du médecin 1 - Va poser pleins de questions dessus, si les médecins disent que c'est bien elle sera d'accord. ça permettrait de traiter plus de patients, elle s'en fiche! 1
Avec garantie de bonne tolérance	11	<ul style="list-style-type: none"> - Si pas embêté avec les effets indésirables 1 - Si les risques sont les mêmes 1 - Le risque doit être très mesuré 1 - Les effets indésirables l'inquiète, car l'efficacité se voit vite mais à peur des effets indésirables au bout de quelques années qui sont invisibles dans un premier temps 1 - Si pas plus d'effets indésirables 1 - Si pas de réactions, pas d'effets indésirables 1 - Il veut bien prendre le risque : est d'accord si c'est sans risques pour la santé 1 - S'il n'y a pas plus d'effets indésirables 1 - Si pas d'inconvénients, même résultat 1 - Des effets indésirables il peut en avoir comme pour le Remicade® 1 - Si ça a vraiment été testé et qu'il n'y a pas de soucis 1
Possibilité de revenir au Remicade®	6	<ul style="list-style-type: none"> - Mais veut retourner à Remicade® si Inflextra® ne marche pas. 1 - Mais si possibilité de revenir en arrière (sur Remicade®) si Inflextra® ne marche pas, à l'arrêt du Remicade® des anticorps se développent et c'est difficile de reprendre après, il a peur qu'il se passe ça s'il switch. Le médecin lui a dit que le Remicade® était à vie 1 - Si intolérance voudrait repasser sous Remicade® 1 - Est ce qu'il y a possibilité de revenir sous Remicade® si le traitement par Inflextra se passe mal? 1 - Veut bien, mais veut qu'on lui remette Remicade® si effets indésirables 1 - Si les effets sont différents elle changera 1

3.1.4.2 Concernant les patients ambivalents quant au switch : N = 12 patients

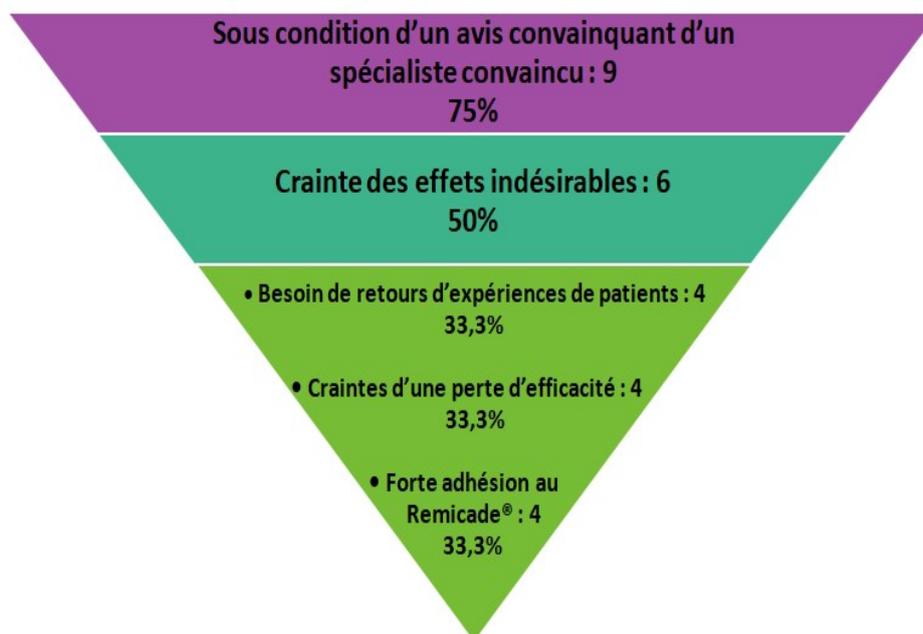


Figure 23 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients ambivalents quant au switch

15,8% des patients atteints de MICI sont ambivalents quant au switch. 9 patients sur 12 soit 75% accepteraient le switch sous condition d'un avis convainquant de leur médecin spécialiste. La crainte des effets indésirables est citée par 6 patients soit la moitié. Puis un tiers ont besoin de retours d'expériences de patients ayant déjà switché vers Inflectra®, un tiers craint une perte d'efficacité et encore un tiers mentionne une forte adhésion au Remicade®.

Tableau IV : Réponses des patients ambivalents quant au switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Sous condition d'un avis convainquant d'un spécialiste convaincu	9	<ul style="list-style-type: none"> - Veut l'avis du médecin 1 - Veut l'avis du médecin, elle lui parle librement 1 - Veut l'avis du médecin, si l'avis du médecin est nuancé il dira non au switch 1 - Elle fait ce que dit médecin, s'il lui dit de changer elle changera 1 - Il veut l'avis du médecin, discuter avec lui de ça 1 - Ce n'est pas qu'il ne croit pas en ce produit, il veut en parler avec le médecin, lui demander son avis. Il verra si on lui en parle, si le médecin lui dit que c'est pareil et qu'il peut y aller les yeux fermés 1 - Elle a besoin d'être rassurée concernant l'Inflectra® 1 - Elle aimerait en parler au médecin, s'il dit oui elle dira oui 1 - Elle fera ce que dira le médecin, elle lui fait énormément confiance 1

<p>Craintes des effets indésirables</p>	<p>6</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il fait une réaction à l'hydrocortisone donc est capable de faire une réaction à l'Inflectra® 1 - Il faudrait que le médicament soit efficace sans être dangereux, néfaste. Il faut savoir si c'est suffisamment étudié et efficace sans que ce soit néfaste 1 - A peur car changer c'est un risque d'avoir des EI (c'est problématique), n'a pas d'EI avec Remicade® et n'aimera pas en développer en changeant de médicament. EI c'est la chose qui l'interroge, mais le fait de changer de médicament ce n'est pas un problème 1 - La patiente n'est déjà pas tranquille avec le Remicade®, risque de lymphome. on entend tellement de choses, des études sont faites sur les médicaments et après ils dévoilent des gros soucis parfois. Pour Inflectra® ce n'est pas l'efficacité dont elle a peur car ça se verra tout de suite si ça ne marche pas mais c'est les EI, la toxicité de ce traitement 1 - Ce n'est pas qu'elle ne veut pas mais ce n'est pas sûr qu'elle n'aura pas de réactions à Inflectra®. Elle a peur des problèmes supplémentaires. Et elle a surtout peur des réactions que ça peut lui provoquer notamment la chute de cheveux c'est plus ce côté qui lui fait peur 1 - Il se pose des questions sur ce switch. Il se fait un scénario catastrophe et se demande si ça se passe mal est ce qu'il peut reswitcher 1
<p>Besoin de retours d'expériences de patients</p>	<p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Veut l'avis des patients déjà sous Inflectra® 1 - Il faudrait faire un test et voir le résultat. Le patient préfère attendre de voir s'il n'y a pas d'effets secondaires chez les patients qui sont déjà sous Inflectra® 1 - Il veut voir s'il y a déjà des avis sur Inflectra®, mais dans l'absolu ça ne le dérange pas 1 - Attend de voir l'efficacité chez les autres patients... 1
<p>Forte adhésion au Remicade® freinant le switch (évolution possible si avis médical)</p>	<p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Remicade® fonctionne très bien 1 - Je ne vous cache pas que ça fonctionne avec Remicade® 1 - Elle est habituée à un traitement qui fonctionne 1 - Avec Remicade® ça va 1
<p>Craintes d'une perte d'efficacité</p>	<p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La patiente a peur des fluctuations d'efficacité de l'Inflectra® 1 - Il faudrait que le médicament soit efficace sans être dangereux, néfaste. Il faut savoir si c'est suffisamment étudié et efficace sans que ce soit néfaste 1 - Elle est d'accord s'il n'y a pas de modifications du traitement notamment sur l'efficacité. Si le résultat est le même pas de soucis 1 - Si efficacité la même pour un coût moindre. Ça dépend si c'est sûr que c'est efficace ou pas, si c'est mitigé elle dira non 1
<p>Vécus antérieurs d'effets indésirables avec médicaments</p>	<p>3</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ce n'est pas une peur du produit mais il sait que le Remicade® fonctionne, il a déjà des EI avec le Remicade® 1 - Déjà sous Perfalgan® avant les injections car maux de tête. Elle dit qu'elle attrape toutes les infections qui trainent 1 - Elle souffre de perte de cheveux à cause du traitement. 1

Possibilité de revenir au Remicade®	2	- Il se pose des questions sur ce switch. Il se fait un scénario catastrophe et se demande si ça se passe mal est ce qu'il peut reswitcher 1 - Il veut savoir si c'est possible de reswitcher s'il a des EI 1
Besoin d'informations complémentaires sur biosimilaire	2	- Va regarder sur internet pour se renseigner, va réfléchir, voudrait plus de détails 1 - Il ne sait pas s'il faut avoir confiance en ce qu'on nous propose. Le patient demande si c'est un générique. Il n'est pas contre mais veut voir si c'est validé, verrouillé, il faut que ce soit sûr 1
Antécédents de difficultés à stabiliser la maladie	2	- A essayé plusieurs médicaments qui n'ont pas fonctionné, réticence, a eu du mal à trouver un médicament qui marche chez elle 1 - En temps normal aurait dit oui mais là problème de fistules et séton donc ne sait pas. Mais si ça faisait un moment qu'elle irait bien elle serait d'accord. C'est psychologique, elle a peur vu qu'elle va pouvoir se faire opérer pour aller mieux. Elle veut voir où en sont les fistules. 1
Perception d'un risque trop élevé	1	- C'est compliqué de prendre une décision là-dessus. De passer d'un médicament qui fonctionne très bien à l'inconnu, c'est prendre un risque. C'est une grosse réflexion, savoir si ça vaut la peine de changer tout de suite 1

3.1.4.3 Concernant les patients refusant le switch : N = 21 patients

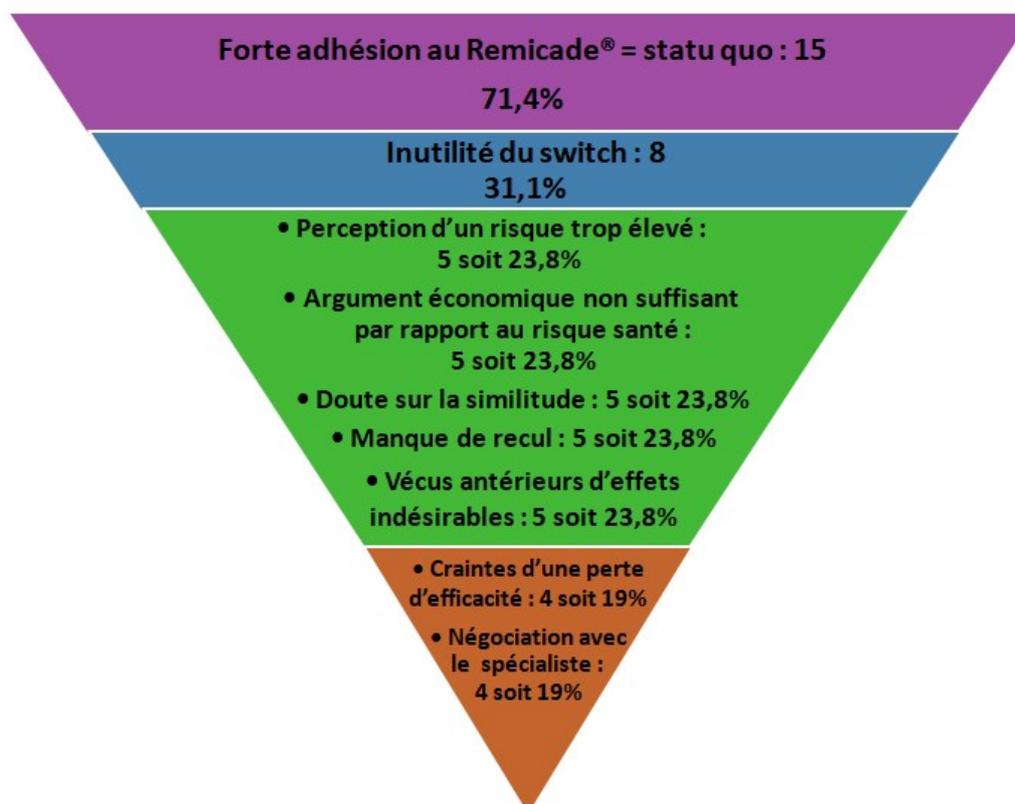


Figure 24 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses négatives mentionnées par les patients refusant le switch

27,6 % des patients MICI refusent le switch. La raison principale repose sur un positionnement de statu quo, c'est-à-dire une très forte adhésion au Remicade® (71,4%) : « Le Remicade® marche bien », « je ne veux pas changer », « je préfère rester sous Remicade® ». 38,1% des patients perçoivent une inutilité du switch et pensent que le biosimilaire ne va leur apporter aucune plus-value. Puis différents arguments sont ensuite mentionnés avec le même poids sur la décision (23,8%) : la perception d'un risque encouru trop important pour lequel certains patients mentionnent que le gain économique associé ne le contrebalance pas ; le manque de recul sur le biosimilaire ; un doute sur la similitude du biosimilaire et le vécu d'effets indésirables antérieurs avec d'autres traitements et/ou le Remicade®.

Enfin, 2 patients mentionnent le besoin d'informations complémentaires, 2 également aimeraient avoir un retour des patients déjà switchés, et 4 l'avis de leur spécialiste.

Tableau V : Réponses des patients refusant le switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Forte adhésion au Remicade® ⇒ Statu quo	15	<ul style="list-style-type: none"> - Remicade® marche bien 2 - Essayera si le Remicade® ne marche plus. Si c'était une instauration de traitement elle prendrait Inflectra® mais là elle est "tranquille" avec le Remicade®, elle ne veut rien changer. Elle n'aime pas changer quand ça va bien 1 - A trouvé "son rythme de croisière avec le Remicade®", n'a pas envie de changer 1 - Ne sait pas quoi en penser. Avec Remicade® il a l'habitude, confiance et sait que ça marche 1 - Le Remicade® fonctionne, là ça va avec Remicade® 1 - Elle n'aime pas les expériences. Elle a trouvé le traitement qu'il lui fallait 1 - Ne sait pas, n'a pas essayé Inflectra® et le Remicade® marche bien 1 - Ne veut pas changer 1 - Je tolère bien le Remicade® 1 - Je ne suis pas d'avis de changer, je n'aime pas le changement 1 - Elle préfère rester sous Remicade®, celui là marche, elle n'a pas envie de changer 1 - Pas contre, mais je suis bien avec mon Remicade®, pourquoi changer si je suis bien avec?, à l'habitude du médicament (Remicade®), qui lui va bien, si elle peut rester à Remicade® elle reste, si elle n'a pas le choix elle changera 1 - Ne sait pas, n'aime pas le changement, préfère le Remicade®. Ce médicament lui a changé la vie et il veut rester sur "original" 1 - A commencé avec Remicade® et n'a pas envie de changer, celui-ci marche, ne veut pas changer 1

<p>Inutilité du switch</p>	<p>8</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sauf s'il est mieux et sans EI 1 - Le patient est très au courant de la recherche concernant les traitements de la maladie. Il préférerait un autre traitement sans effets indésirables 1 - Si c'était un traitement plus efficace elle serait d'accord 1 - Si Remicade® ne marchait pas essayerai Inflectra® 1 - Ce médicament n'est pas mieux que l'autre. ça ne l'intéresse pas, sauf si c'est une injection à faire tous les 6 mois 1 - L'Inflectra® ne lui fait pas peur mais n'y voit pas d'utilité 1 - Ne voit pas pourquoi il changerait de traitement 1 - ça ne l'intéresse pas 1
<p>Manque de recul</p>	<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elle est déçue pour le Remicade® car elle a su et aurait aimé savoir avant qu'il n'y avait pas beaucoup de recul sur ce médicament et que le brevet venait seulement de tomber. Ce médicament peut potentiellement marcher mais ça ne fait pas assez longtemps qu'il est sur le marché, elle est assez frileuse avec tout ça 1 - Pas assez de recul sur Inflectra® 1 - Il n'y a déjà pas assez de recul sur le Remicade® 1 - Sur le Remicade® on n'a déjà pas beaucoup de recul 1 - Pas assez de recul, on ne sait pas encore ce que ça peut faire déjà avec le Remicade® on n'a pas assez de recul 1
<p>Perception d'un risque trop élevé</p>	<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le doute elle dit non au switch, elle ne veut pas tenter le risque, c'est un stress psychologique 1 - On ne sait déjà pas ce qu'on nous injecte 1 - On risque de penser que ça va moins bien aller avec Inflectra®, il faut du temps pour y réfléchir 1 - Il a un peu peur quelque part même si c'est la même molécule 1 - On ne sait déjà pas ce qu'on nous donne, avec les EI. S'il y a des réactions avec Remicade®, il peut y avoir d'autres réactions avec Inflectra® 1
<p>Doute sur la similitude</p>	<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> - N'y croit qu'à moitié 1 - Ce n'est pas le même médicament 1 - Elle sait que ce n'est pas la copie conforme, que ce n'est pas la même pureté. Elle ne sait pas si c'est stable (au niveau de la dose de Remicade) 1 - C'est peut être psychologique, ce n'est pas le même à 100% même si on lui dit que c'est la même chose. 1 - Il dit que si c'est la même molécule c'est pareil mais pas ce qu'ils mettent à côté 1
<p>Argument économique non suffisant par rapport au risque santé</p>	<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> - C'est une histoire de pognon 1 - C'est une question de frais 1 - Inflectra® ne lui fait pas peur mais n'y voit pas d'utilité pour lui surtout si c'est une question de coût 1 - Il y a la case argent et la case santé 1 - C'est normal de faire des économies, il faut faire attention à la santé 1
<p>Vécus antérieurs d'effets indésirables avec</p>	<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ne veut pas changer car le 1^{er} traitement par Imurel® n'a pas marché et il a provoqué une pancréatite 1 - Patiente en pleine question sur le Remicade®, fait des infections

médicaments dont infliximab		<p>(pneumopathies et otites). Avait déjà des problèmes respiratoires mais ils sont intensifiés avec le Remicade®. Remicade® "l'embête" et "l'autre" c'est le même 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - A eu des allergies avec Remicade® : étouffements. Il a eu un cancer de la peau basocellulaire sans doute à cause du Remicade® 1 - A mis du temps à avoir confiance au Remicade®, à s'adapter 1 - Le patient dit avoir des problèmes de reins peut être à cause du Remicade. "ça arrange d'un côté mais ça détracte de l'autre" 1
Négociation avec le spécialiste	4	<ul style="list-style-type: none"> - Verra avec le médecin 2 - Serait d'accord si le médecin apporte une idée solide, dans le doute répond non. C'est au médecin d'avancer les arguments 1 - Veut l'avis du médecin, elle fait confiance au corps médical 1
Craintes d'une perte d'efficacité	4	<ul style="list-style-type: none"> - Chaque médicament a son efficacité 1 - Le médecin aurait dit qu'il vaut mieux ne pas changer de traitement (en général dans cette maladie) 1 - Si changement : est ce que le corps va réagir pareil? 1 - On risque de penser que ça va moins bien aller avec Inflectra®. Ça l'ennuierait que ça ne marche pas. Si on passe de l'Humira® au Remicade®, le Remicade® a une efficacité moindre 1
Possibilité de revenir au Remicade®	2	<ul style="list-style-type: none"> - Si l'Inflectra® est moins bien qu'avec Remicade® voudrait y retourner 1 - Si elle change : est ce que c'est possible de repasser sous Remicade®? 1
Besoin de retours d'expériences de patients	2	<ul style="list-style-type: none"> - Elle voudrait des avis de patients à patients 1 - A voir avec un peu de recul chez ceux qui ont switché 1
Besoin d'informations complémentaires sur Inflectra®	2	<ul style="list-style-type: none"> - Elle veut lire les études sur Inflectra® pour s'informer 1 - On n'a pas assez d'informations pour dire oui 1
Antécédents de difficultés à stabiliser la maladie	2	<ul style="list-style-type: none"> - Septique, ne veut pas retomber comme en 2011 où elle a eu du mal à stabiliser sa maladie. Elle serait prudente car stabilisation récente de sa maladie, elle revient de loin 1 - ça a été compliqué et long avant qu'elle soit traitée, il a fallu 2 ans pour lui trouver un traitement qui marche. N'a pas envie de retourner comme avant où ça n'allait pas 1

3.2 Patients de Rhumatologie

25 patients ont été inclus.

3.2.1 Profil des patients

3.2.1.1 Critères sociodémographiques

- Age

La moyenne d'âge est de 53 ans. La médiane d'âge est de 54 ans [29ans ; 84ans]. La population est comme attendue plus âgée que les patients atteints de MICI.

- Sexe

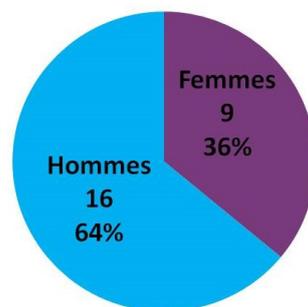


Figure 25 : Répartition des patients par sexe

La majorité des patients sont des hommes (64%).

- Catégorie socioprofessionnelle

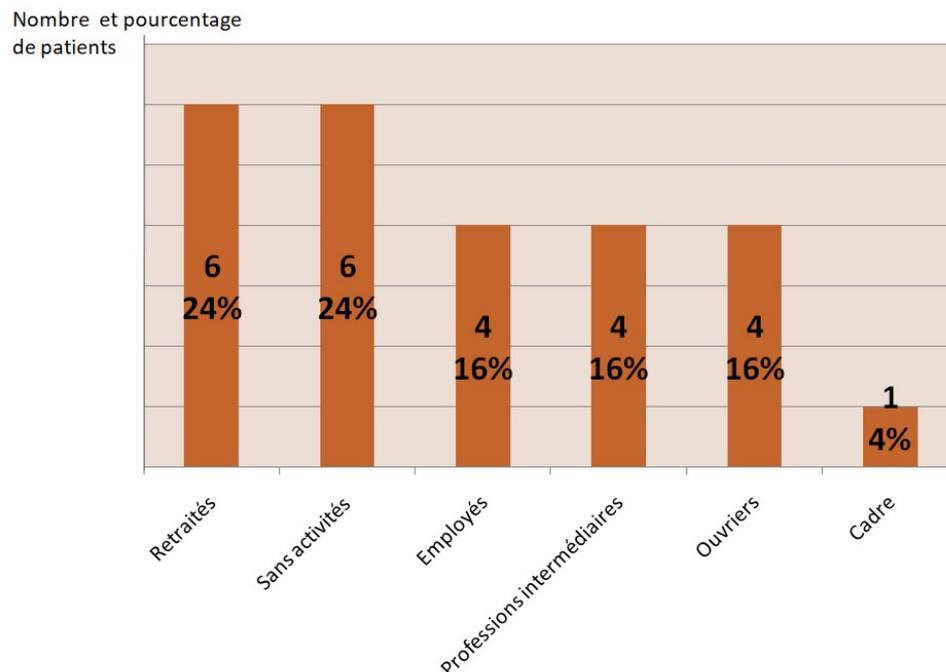
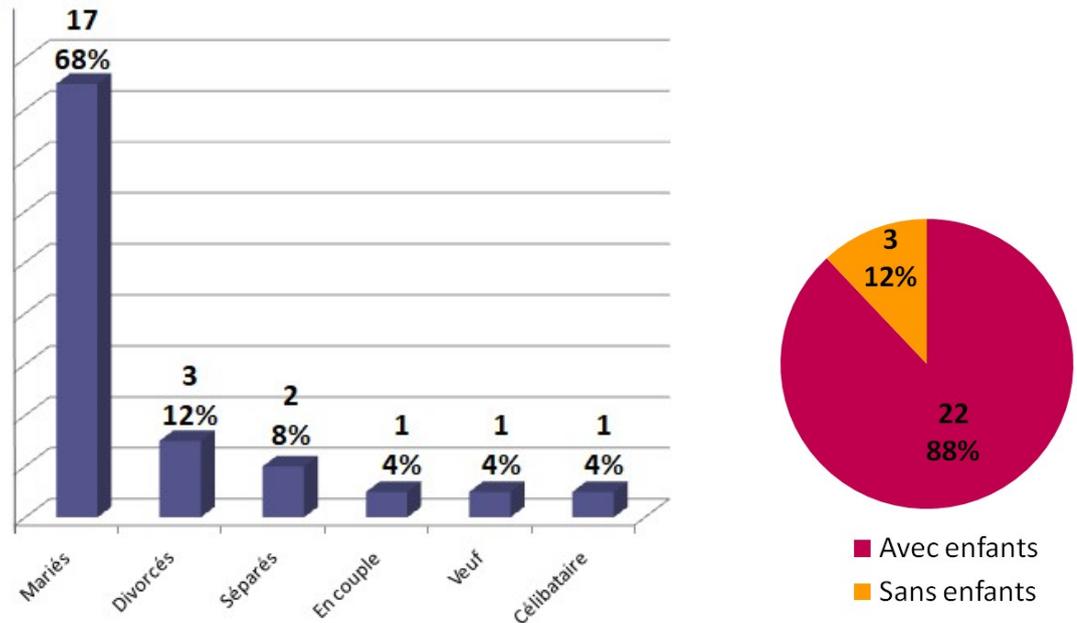


Figure 26 : Répartition des patients par catégorie socioprofessionnelle

Même s'il existe une répartition sur plusieurs catégories socioprofessionnelles intéressantes pour s'appuyer sur une diversité de profils, la population est principalement composée de retraités (24%) ou de personnes sans activités (24%).

- Situation familiale

Nombre et pourcentage de patients



Figures 27 et 28 : Répartition des patients selon leur situation familiale

La grande majorité des patients sont mariés (68%) et ont des enfants (88%).

- Tabac

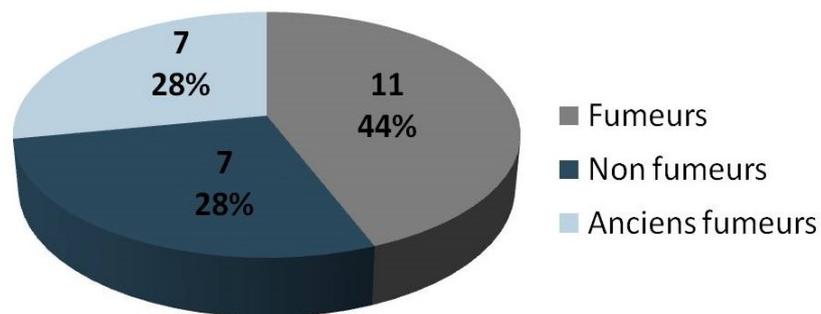


Figure 29 : Profil tabagique des patients

Dans cette population, 44% des patients sont des fumeurs et 28% ont actuellement arrêté.

3.2.1.2 Concernant la pathologie des patients

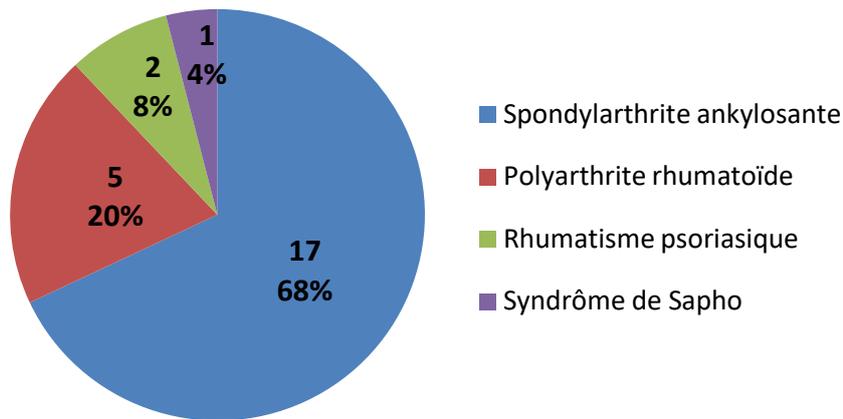


Figure 30 : Répartition des patients par type de maladies rhumatismales

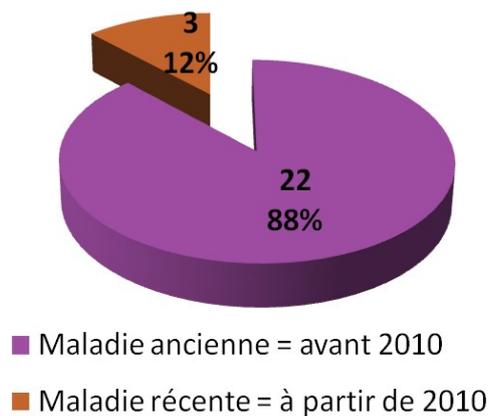


Figure 31 : Ancienneté de la maladie en fonction de l'année du diagnostic

La spondylarthrite ankylosante est majoritairement représentée.

Pour 88%, des patients il s'agit d'une maladie ancienne c'est-à-dire diagnostiquée avant les années 2010.

3.2.1.3 Concernant leurs traitements spécifiques à leur maladie rhumatismale

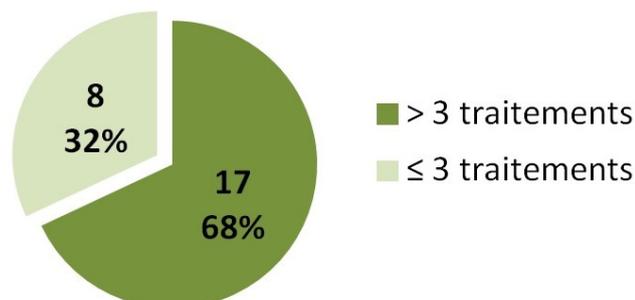


Figure 32 : Nombre de lignes thérapeutiques antérieures au Remicade®

68% des patients ont eu plus de trois lignes thérapeutiques avant le Remicade®.

Seulement 3 patients (soit 12%) ont été traités auparavant par d'autres anti-TNF α , l'Adalimumab (Humira[®]) pour les 3 patients et/ou l'Etanercept (Enbrel[®]) pour 2 d'entre eux.

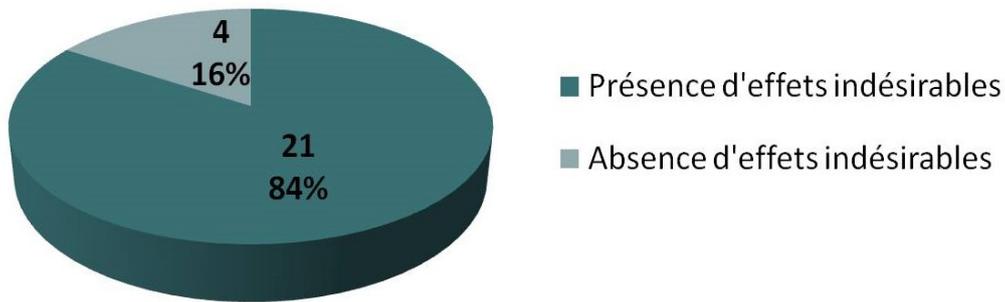


Figure 33 : Répartition des patients selon leur tolérance à l'infliximab princeps

La plupart des patients soit 84% ont vécu ou perçoivent des effets indésirables sous Remicade[®].

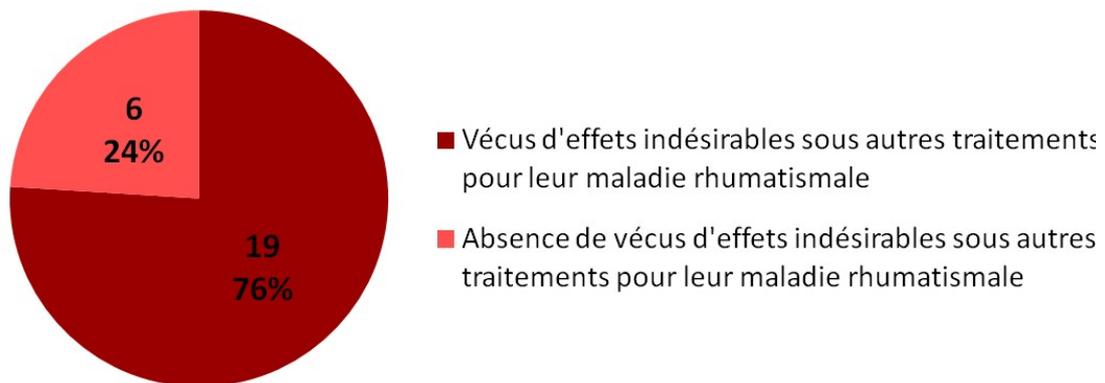


Figure 34 : Répartition des patients selon leur tolérance aux traitements pour leur maladie rhumatismale antérieurs à l'infliximab princeps

76% des patients ont déclaré avoir vécu des effets indésirables avec leurs médicaments antérieurs au Remicade[®].

3.2.2 Avis des patients concernant les médicaments génériques

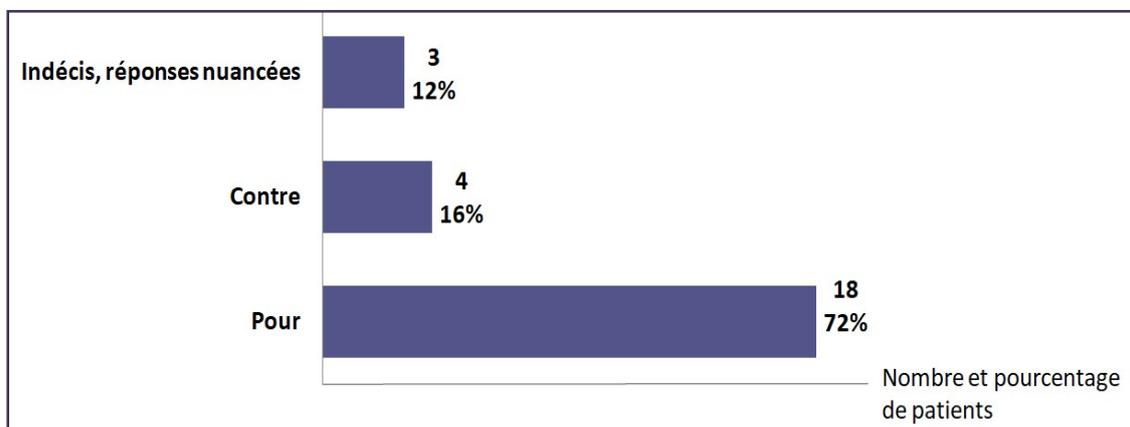


Figure 35 : Perception des génériques : Etes vous plutôt pour ou contre les génériques?

72% des patients (N=18) se soignent avec des génériques et sont plutôt pour leur utilisation. Cependant 16% (N=4) sont contre les génériques et refusent d'en prendre. Les avis nuancés mentionnent le fait que certains génériques ont une moindre efficacité et provoquent des effets indésirables supplémentaires.

3.2.3 Connaissances des patients sur les biosimilaires

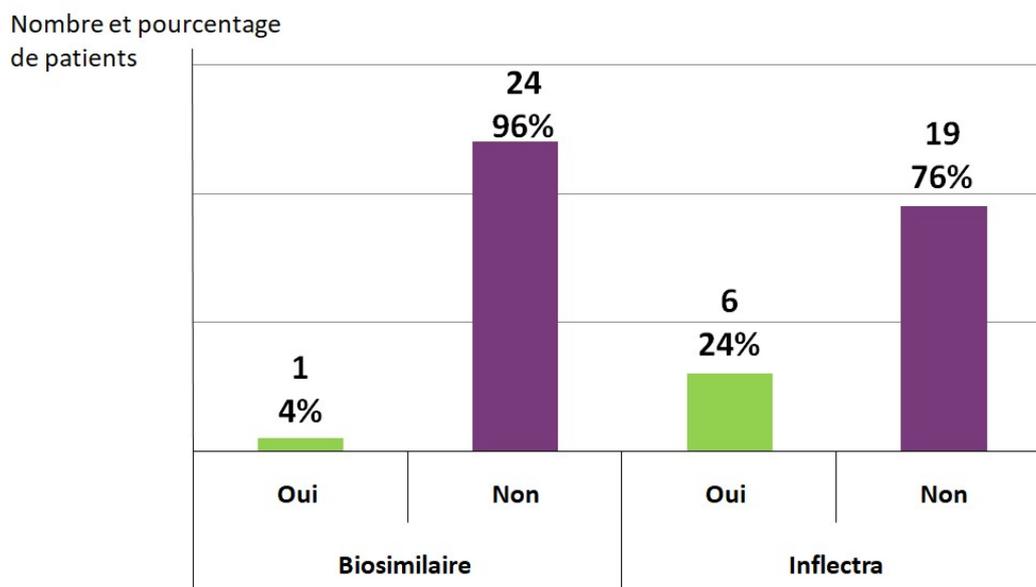


Figure 36 : Connaissances des patients concernant les biosimilaires et l'Inflectra® : Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires et de l'Inflectra® ?

96% des patients de rhumatologie interrogés (24/25) n'ont jamais entendu parler du terme « biosimilaire » et seulement 24% des patients (N=6) ont entendu le nom « Inflectra ». Le terme « Inflectra » a été entendu pour 2 patients par leur médecin rhumatologue et 2 autres patients lors de leur passage en hôpital de jour.

3.2.4 Réponses des patients quant à leur avis sur le switch du Remicade® vers le biosimilaire Inflectra®

Les résultats sont proposés avec le même plan et sous la même forme que ceux présentés précédemment pour les patients MICI.

N = 25 patients atteints de pathologies rhumatismales

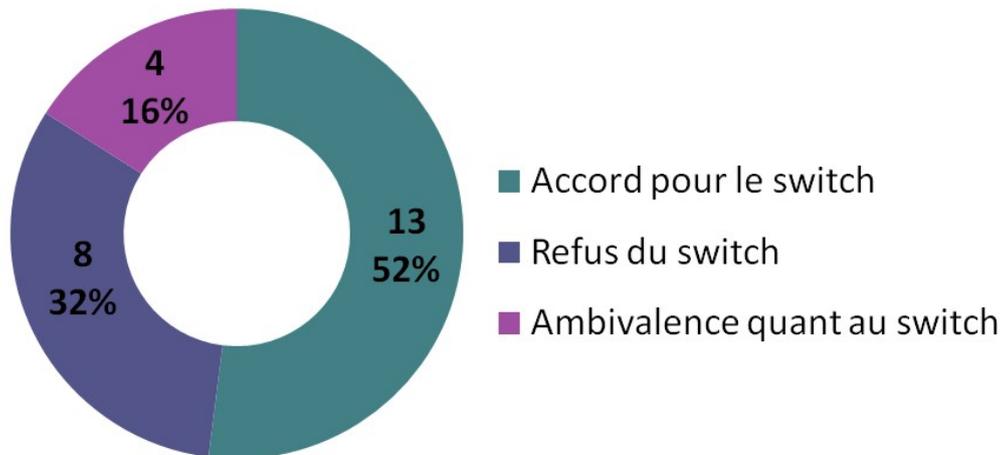


Figure 37 : Avis des patients de Rhumatologie sur le switch du Remicade® vers son biosimilaire : Seriez vous d'accord pour switcher ? (N = 25)

52% des patients atteints de rhumatismes inflammatoires sont plutôt pour le switch vers le biosimilaire, 32% refusent de switcher vers le biosimilaire et 16% sont ambivalents à ce sujet.

3.2.4.1 Concernant les patients donnant plutôt leur accord pour un éventuel switch (N = 13 patients)

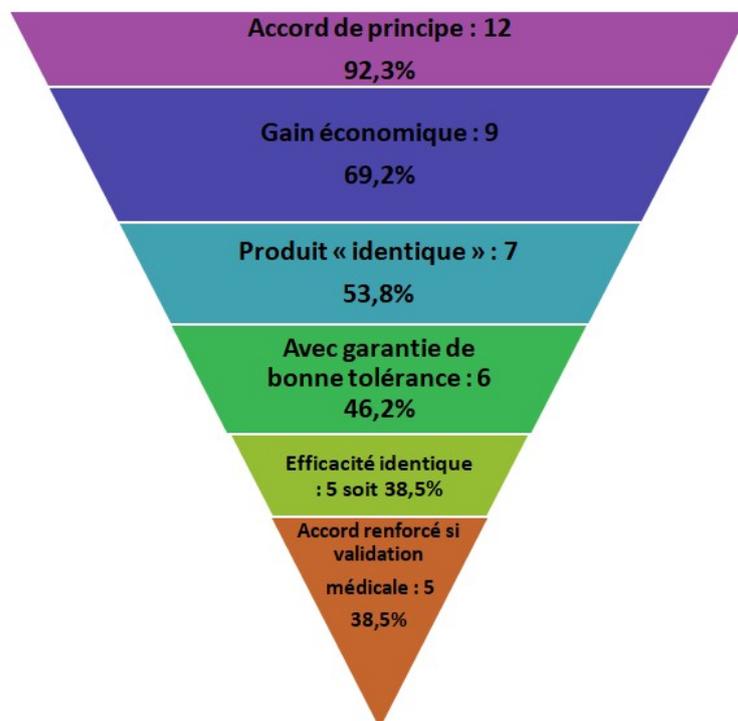


Figure 38 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients en accord avec le switch

Parmi les 52% des patients qui sont pour le switch, pour 92,3% il s'agit d'un accord de principe. Le gain économique est un des arguments pour 69,2% des patients qui soutiennent le switch. Le 3^{ème} point qui ressort le plus (53,8%) est le fait que ce soit le même produit, que la molécule soit semblable à celle du médicament de référence.

Tableau VI : Réponses des patients donnant leur accord pour le switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Accord de principe	12	<ul style="list-style-type: none"> - Prête à essayer 1 - Ok pas de craintes, sinon n'aurait pas fait le Remicade®. 1 - ça ne me gênerait pas d'essayer, s'il y a réaction, il y a réaction 1 - Aucun inconvénient, si on lui propose d'essayer ne serait pas contre 1 - N'a rien contre, est d'accord 2 - Ne dérange pas tant que ce n'est pas un placebo, quand on n'a rien on est content d'avoir ça 1 - Ne dérange pas 1 - Pas de craintes 1 - Etant du système de santé, je sais que c'est étudié 1 - Même style que les génériques, ne dérange pas 1 - ça ne lui fait pas peur (le Remicade® ne l'avait pas inquiété non plus), il faut essayer, si un jour on lui propose, il dira oui 1
Gain économique	9	<ul style="list-style-type: none"> - Remicade® revient cher 1 - Si ça coûte moins cher 4 - Si c'est plus économique, c'est bien pour que la société fasse attention aux dépenses, très bien que l'on puisse produire la même thérapie à moindre coût 1 - Si ça permet d'économiser tant mieux 1 - Economie pour la sécurité sociale 1 - Coût financier à prendre en considération 1
Produit « identique »	7	<ul style="list-style-type: none"> - C'est la même chose 2 - C'est le même traitement avec juste le nom qui change ! 1 - Si même fonctionnement 1 - Même thérapie 1 - C'est la même molécule, c'est pareil, la même chose, juste le nom qui change 1 - Si même principe pas de soucis 1
Avec garantie de bonne tolérance	6	<ul style="list-style-type: none"> - ça peut me permettre d'avoir moins d'effets indésirables ? 1 - A condition que ça ne déclenche pas de crise de psoriasis, pas de réactions indésirables (c'est déjà difficile de s'habituer au traitement) 1 - Si pas plus de chances d'avoir un cancer de la peau, a surtout peur des effets indésirables 1 - Du moment que ça ne fait pas de mal 1 - S'il y a vraiment un problème on arrête 1 - Si problème, il faut que le médecin puisse me voir 1

Efficacité identique	5	<ul style="list-style-type: none"> - A partir du moment où ça marche, si même efficacité est preneuse 1 - A partir du moment où ça me permet de bouger 1 - Si aussi efficace 1 - Même efficacité 1 - Si les effets sont les mêmes 1
Accord renforcé si validation médicale	5	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de problèmes si le médecin est d'accord 1 - Avant de s'engager veut l'avis du médecin rhumatologue. (Patient anxieux donc veut être rassuré) 1 - Veut avis du médecin rhumatologue, qu'il lui donne son feu vert 1 - Si le médecin pense que c'est possible 1 - Fait suffisamment confiance au médecin rhumatologue 1

3.2.4.2 Concernant les patients ambivalents quant au switch : N = 4 patients

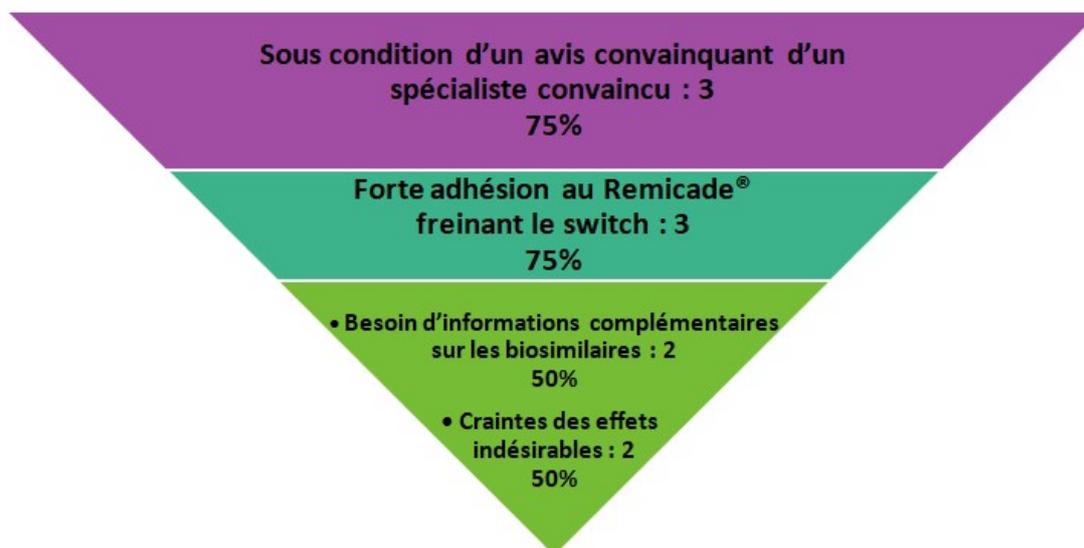


Figure 39 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients ambivalents quant au switch

16% des patients ont apporté des réponses mitigées. Trois d'entre eux ont besoin d'un avis convainquant de leur médecin. Le même nombre de patient souligne leur forte adhésion au Remicade® ce qui freine le switch.

Tableau VII : Réponses des patients ambivalents quant au switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Sous condition d'un avis convainquant d'un spécialiste convaincu	3	<ul style="list-style-type: none"> - D'accord si le docteur est d'accord, ce n'est pas à moi de juger. Fait confiance aux médecins qui s'occupent d'elle, veut aussi l'avis du médecin traitant 1 - N'a pas la capacité de répondre seul, veut l'avis du médecin 1 - Qu'en pensent les médecins? 1
Forte adhésion au Remicade® freinant le switch (évolution possible si avis médical)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Avis pas vraiment motivé, Remicade® va bien, l'a depuis longtemps, n'a pas de problèmes avec 1 - Je sais que je supporte bien Remicade® 1 - ça fait longtemps que je suis sous Remicade®, il fonctionne bien 1
Craintes des effets indésirables	2	<ul style="list-style-type: none"> - Peur des effets secondaires (lit les effets indésirables sur les notices des médicaments) : « ça peut nous arriver » 1 - Besoin qu'on lui garantisse que pas d'effets indésirables 1
Besoin d'informations complémentaires sur les biosimilaires	2	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente dit ne pas connaître 1 - Ignorant, ne peut pas répondre de lui-même 1
Vécus antérieurs d'effets indésirables avec les médicaments	1	<ul style="list-style-type: none"> - A eu du mal à accepter le Remicade® : beaucoup de problèmes 1
Besoin de retours d'expériences de patients	1	<ul style="list-style-type: none"> - Voudrait être rassuré par le biais de témoignages de patients qui sont sous Inflectra® 1
Craintes d'une perte d'efficacité	1	<ul style="list-style-type: none"> - Peur que l'efficacité ne soit pas la même 1
Possibilité de revenir au Remicade®	1	<ul style="list-style-type: none"> - Pas si on ne peut pas revenir en arrière, s'il y a moins d'efficacité veut repasser à Remicade® 1
Manque de recul	1	<ul style="list-style-type: none"> - Pas assez de recul depuis 2015 1

3.2.4.3 Concernant les patients refusant le switch : N = 8 patients

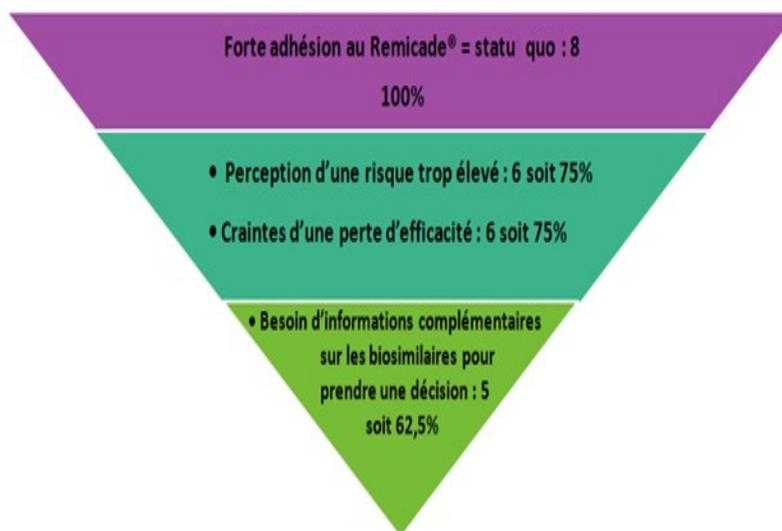


Figure 40 : Thématiques réparties par nombre et pourcentage de réponses mentionnées par les patients refusant le switch

Tableau VIII : Réponses des patients refusant le switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Forte adhésion au Remicade® => statu quo = pas de changements	8	<ul style="list-style-type: none"> - Pour le moment souhaite rester à Remicade®, a commencé avec et veut rester avec 1 - On est déjà des cobayes de la société 1 - Remicade® = « Lourdes » pour la patiente, « c'est ma survie ». Remicade® marche bien, elle ne veut pas changer 1 - Préfère le Remicade®, le connaît 1 - Préfère ne pas changer 1 - C'est délicat : Remicade® est miraculeux, marche bien, on ne change pas une équipe qui gagne 1 - Reste à Remicade®, connaît les effets indésirables du Remicade® 1 - Je ne lâche pas mon « copain » comme ça 1
Perception d'un risque trop élevé	6	<ul style="list-style-type: none"> - Difficile de donner une réponse favorable 1 - Ne veut pas que ça reflambe 1 - C'est peut-être dans ma tête : si je change ça ne va pas aller (le fait de savoir que ce n'est pas Remicade®) 1 - Certains patients qui ont arrêté Remicade® ne l'ont plus toléré lorsqu'ils l'ont repris : peur que s'il revient à Remicade® il ne soit plus tolérant, que le système immunitaire le rejette 1 - Patient poly pathologique : s'il change de médicament ça peut nuire sur une autre pathologie et on ne saurait pas d'où ça vient 1 - Patient poly pathologique : ne veut pas que le fait de changer de traitement joue sur le reste, juste le nom suffit pour l'inquiéter 1

Crainte d'une perte d'efficacité	6	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être que ça ne va pas marcher 1 - On ne peut pas savoir l'efficacité de ce produit 1 - Peur que ça marche moins bien 1 - Peur que ça ne marche pas 2 - Et si ça ne va pas avec Remicade® que fait-on ? 1
Besoin d'informations complémentaires sur les biosimilaires pour prendre une décision	5	<ul style="list-style-type: none"> - Ne peut pas se prononcer car ne connaît pas l'Inflectra® 1 - C'est comme un générique ? 1 - N'est pas prête, a besoin de lire, d'être informée 1 - Ce n'est pas à moi de décider, c'est au docteur 1 - Demande à voir si c'est efficace 1
Craintes des effets indésirables	4	<ul style="list-style-type: none"> - Peur des effets indésirables, avec Remicade® juste un peu de fatigue sinon pas d'effets indésirables 1 - C'est encore un risque d'avoir des effets secondaires, ne veut pas raccourcir sa vie 1 - A peur d'avoir un problème, n'a jamais de chance lors des changements, a peur de comment elle va réagir à l'Inflectra® 1 - Et si ça ne va pas avec Remicade® que fait-on ? 1
Antécédents de difficultés à stabiliser la maladie	3	<ul style="list-style-type: none"> - A eu mal pendant des années, depuis elle a trouvé le traitement. C'était tellement horrible avant 1 - Ne veut pas que les douleurs recommencent, à ne pas pouvoir rester debout 1 - Avant je pouvais à peine marcher 1
Manque de recul	2	<ul style="list-style-type: none"> - On ne sait déjà pas les effets du Remicade® sur du long terme 1 - Ne veut pas être la première à switcher 1
Possibilité de revenir au Remicade®	1	<ul style="list-style-type: none"> - Certains patients qui ont arrêté Remicade® ne l'ont plus toléré lorsqu'ils l'ont repris : peur que s'il revient à Remicade® il ne soit plus tolérant, que le système immunitaire le rejette 1
Doute sur la similitude	1	<ul style="list-style-type: none"> - Ce n'est pas le même 1
Moindre coût = moindre qualité	1	<ul style="list-style-type: none"> - Tout ce qui est cher est efficace, moins cher = quelque chose de réduit 1
Inutilité du switch	1	<ul style="list-style-type: none"> - Si c'est pareil, il n'y a pas d'intérêt à changer, si c'est pour être au même point ne veut pas changer 1
Vécus antérieurs d'effets indésirables avec les médicaments	1	<ul style="list-style-type: none"> - Je veux bien que ça fonctionne mais j'ai peur repartir avec tous les effets indésirables du Remicade® 1

32% des patients de rhumatologie interrogés sont contre le fait de switcher. Pour chacun d'entre eux il s'agit d'un statu quo, ils refusent le changement en éprouvant une très forte adhésion au Remicade®. 75% refusent le switch car ils perçoivent un risque trop élevé et aussi 75% des patients ont peur d'une perte d'efficacité. 62,4% des patients ont besoin d'informations complémentaires sur les biosimilaires pour prendre une décision.

3.3 Patients de Médecine interne

5 patients ont été inclus, atteints chacun d'une pathologie différente : uvéites, maladie de Harada, rhumatisme psoriasique, arthrite chronique juvénile et maladie de Behçet.

3.3.1 Profil des patients

3.3.1.1 Critères sociodémographiques

- Age

La moyenne d'âge des patients est de 45 ans. La médiane d'âge est de 53 ans [24ans ; 59ans]

- Sexe

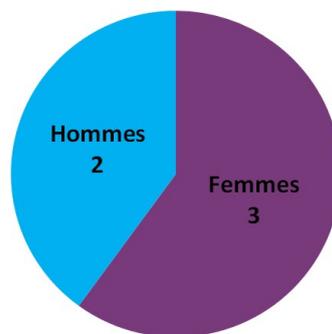


Figure 41 : Répartition des patients par sexe

- Catégorie socioprofessionnelle

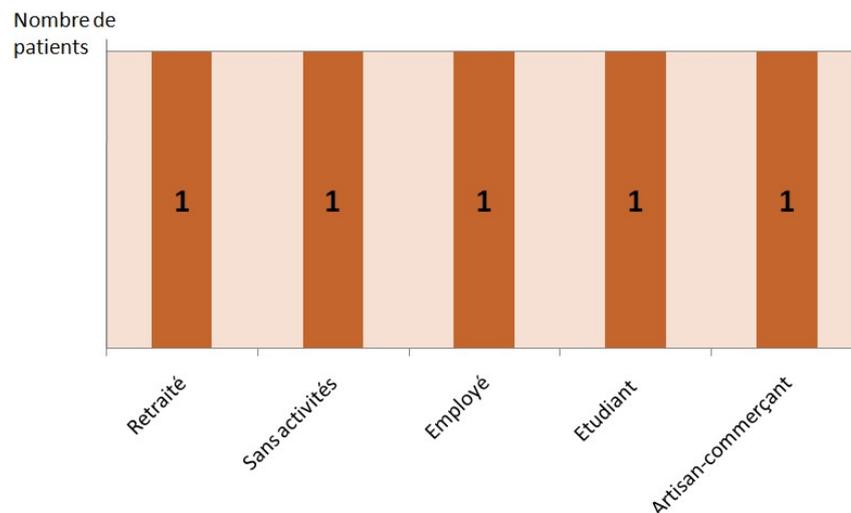
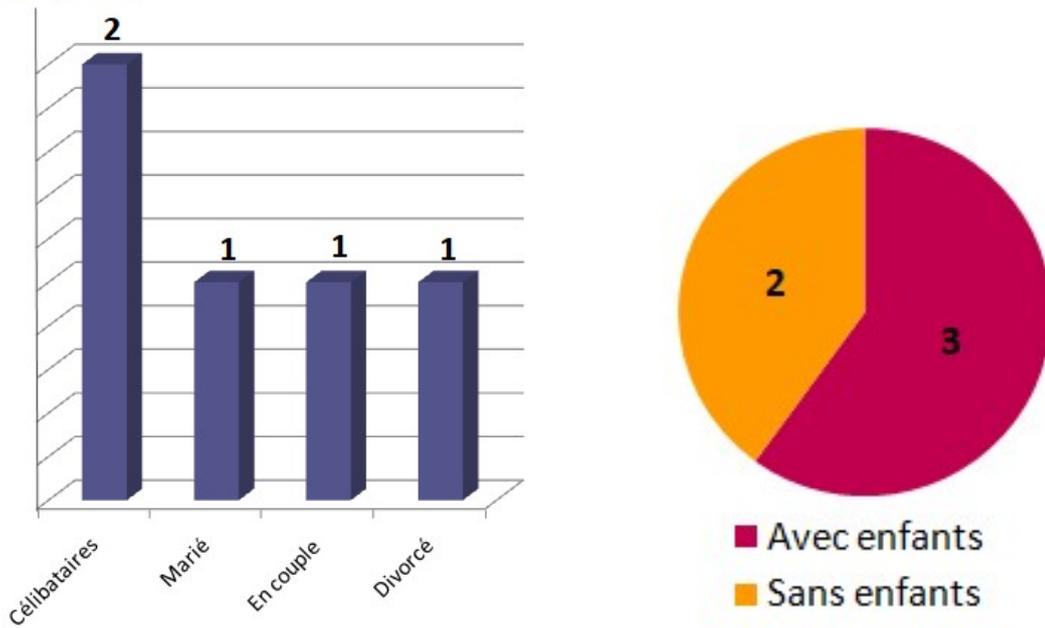


Figure 42 : Répartition des patients par catégorie socioprofessionnelle

L'échantillon est constitué de 3 femmes et 2 hommes qui se répartissent chacun les différentes catégories socioprofessionnelles.

- Situation familiale

Nombre de patients



Figures 43 et 44 : Répartition des patients selon leur situation familiale

- Tabac

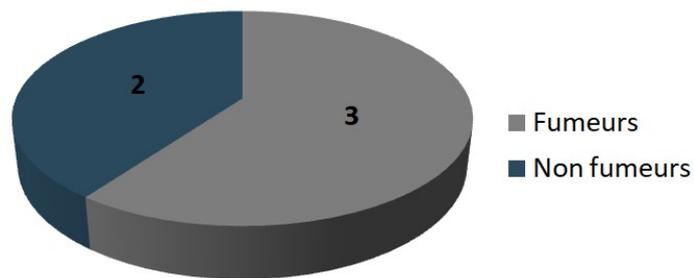


Figure 45 : Profil tabagique des patients

3 patients sur les 5 sont fumeurs.

3.3.1.2 Concernant la pathologie des patients

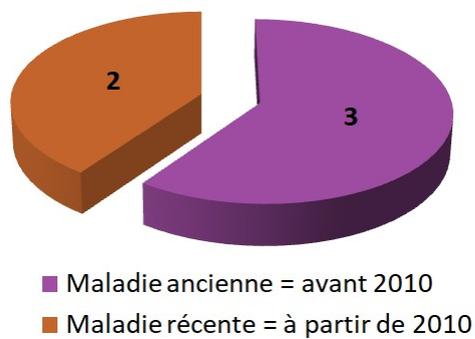


Figure 46 : Ancienneté de la maladie en fonction de l'année du diagnostic

3 patients sur les 5 ont été diagnostiqués avant 2010.

3.3.1.3 Concernant leurs traitements spécifiques à leur maladie inflammatoire

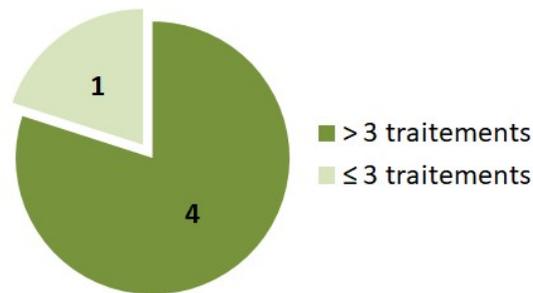


Figure 47 : Nombre de lignes thérapeutiques antérieures au Remicade®

La majorité des patients (4/5) ont eu plus de trois lignes thérapeutiques avant leur traitement Remicade®, ils ont tous reçu au moins une biothérapie avant l'infliximab princeps. En effet, les 5 patients ont été traités auparavant par Adalimumab (Humira®), certains de ces patients ont reçu d'autres biothérapies : Tocilizumab (Roactembra®) (N=2), Ustekinumab (Stelara®) (N=2), Golimumab (Simponi®) (N=2), Rituximab (Mabthera®) (N=1), Bevacizumab (Avastin®) (N=1) et Sécukinumab (Cosentyx®) (N=1).

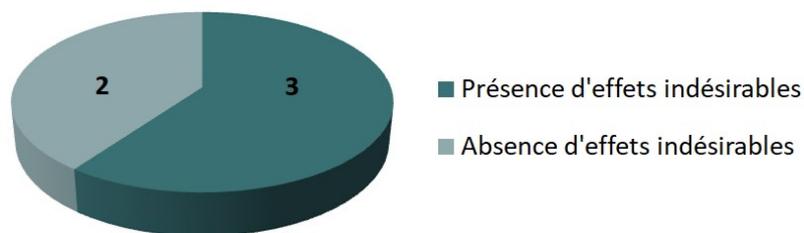


Figure 48 : Répartition des patients selon leur tolérance à l'infliximab princeps

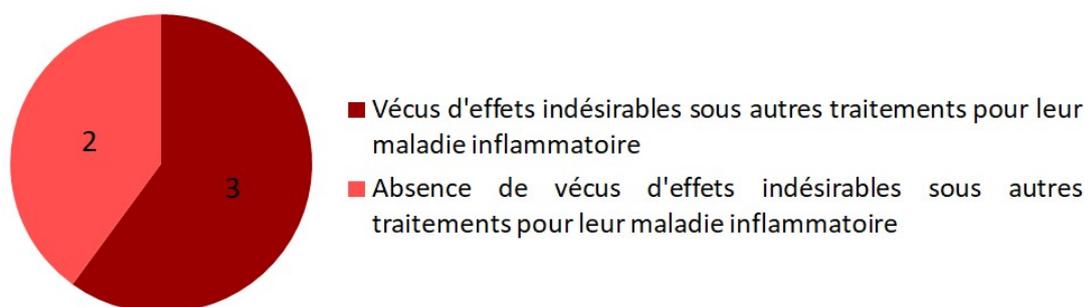


Figure 49 : Répartition des patients selon leur tolérance aux traitements antérieurs à l'infliximab princeps

La plupart des patients (3/5) ont déclaré des effets indésirables que ce soit avec le Remicade® ou bien avec leurs anciens traitements pour leur maladie inflammatoire.

3.3.2 Avis des patients concernant les médicaments génériques

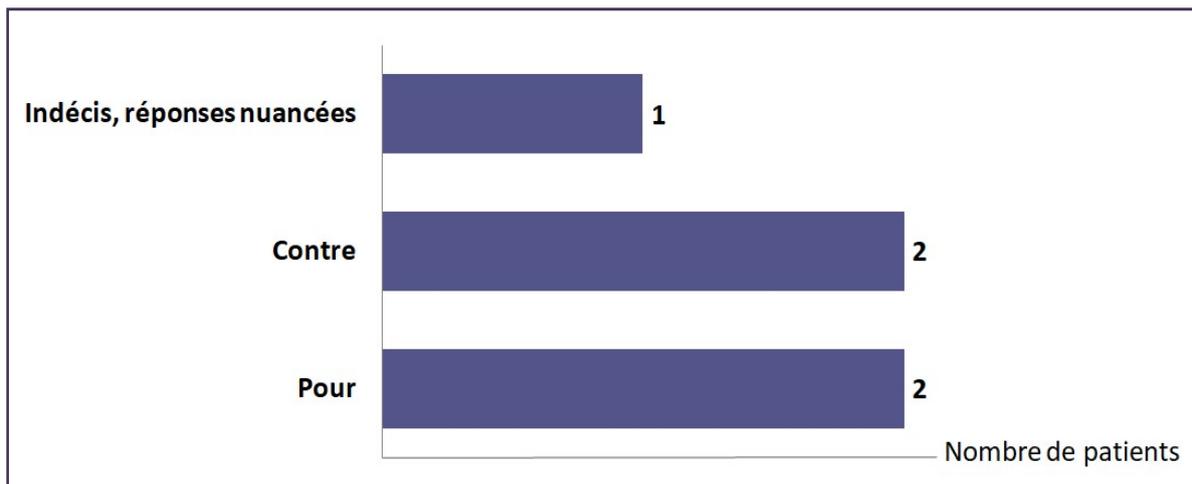


Figure 50 : Perceptions des génériques : Etes vous plutôt pour ou contre les génériques?

Dans cet échantillon, il existe la même proportion de patients (2/5) plutôt pour les génériques et qui s'oppose en refusant de les utiliser.

3.3.3 Connaissances des patients sur les biosimilaires

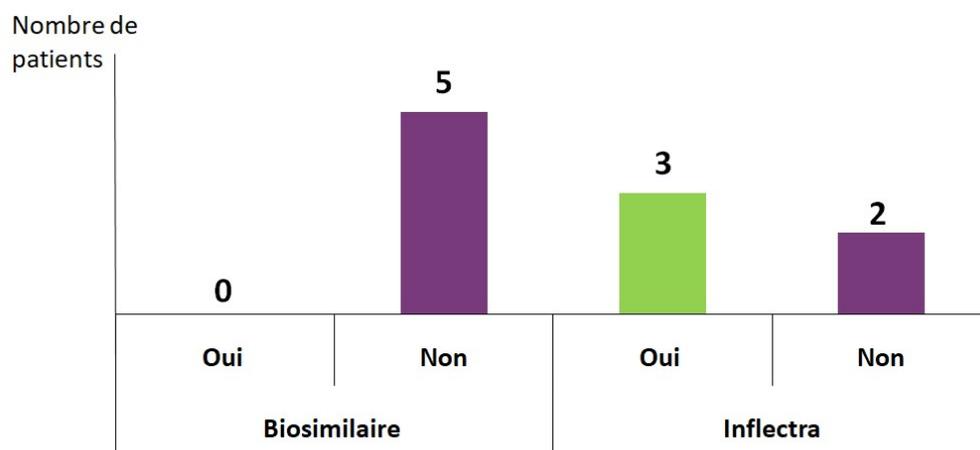


Figure 51 : Connaissances des patients concernant les biosimilaires et Inflectra® : Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires et d'Inflectra® ?

Les 5 patients de médecine interne interrogés n'ont jamais entendu parler de « biosimilaire » et 3 patients ont entendu parler d'« Inflectra » dont 2 en HDJ.

3.3.4 Réponses des patients quant à leur avis sur le switch du Remicade® vers le biosimilaire Inflectra®

N = 5 patients de médecine interne

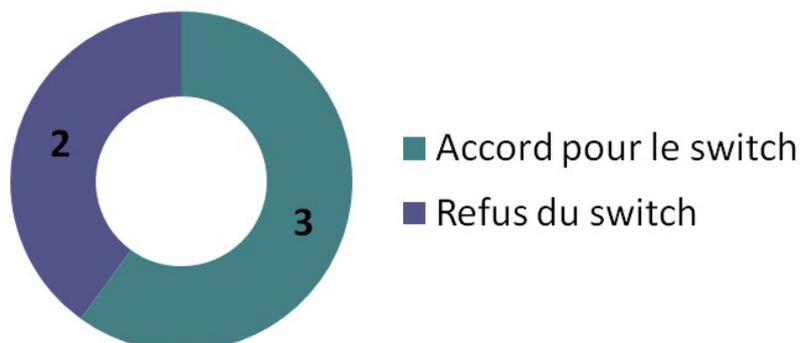


Figure 52 : Avis des patients de Médecine interne sur le switch du Remicade® vers son biosimilaire : Seriez vous d'accord pour switcher ? (N = 5)

Les 5 patients de médecine interne se positionnent quant au switch sans ambivalence c'est-à-dire pour ou contre.

3.3.4.1 Concernant les patients donnant plutôt leur accord pour un éventuel switch : N = 3 patients

3 patients sur 5 sont pour le switch du Remicade® vers Inflectra® par accord de principe. Pour 2 d'entre eux le gain économique est une bonne raison de switcher.

Tableau IX : Réponses des patients donnant leur accord pour le switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Accord de principe	3	- Pourquoi pas, ça ne le gênerait pas 1 - Je m'en fous 1 - Si c'est la même chose pourquoi pas 1
Gain économique	2	- C'est moins cher, il est un peu du côté sécurité sociale, il a une vision politique, le pays va mal, si tout le monde peut y mettre son grain de sel 1 - Si c'est moins cher à l'Etat tant mieux bien au contraire 1
Efficacité « identique »	1	- Tant que c'est la même efficacité 1
Produit « identique »	1	- Si c'est la même chose pourquoi pas 1

3.3.4.2 Concernant les patients refusant le switch : N = 2 patients

Tableau X : Réponses des patients refusant le switch

Thématiques	Nombre de patients	Verbatims
Forte adhésion au Remicade® ⇒ Statu quo	2	- Elle est habituée à Remicade®, elle sait comment elle réagit 1 - Je préfère Remicade® 1
Craintes d'une perte d'efficacité	1	- Elle a peur que ce soit moins efficace 1
Perception d'un risque trop élevé	1	- Il y a peut être plus de réactions, Inflectra® lui fait un peu peur 1
Antécédents de difficultés à stabiliser la maladie	1	- Elle a essayé pas mal de traitements qui n'ont pas fonctionnés 1
Doute sur la similitude	1	- Ce qui la bloque ce sont les excipients qui changent 1
Argument économique non suffisant par rapport au risque santé	1	- C'est injuste qu'un laboratoire ait copié le laboratoire qui a trouvé la formule de Remicade®. c'est un peu comme de la contrefaçon. Après il y a le côté économique qui est positif, c'est 100€ de gagner à chaque fois mais ça la stresse 1

En revanche les 2 patients contre le switch ont une forte adhésion au Remicade®. Certains ont un doute sur la similitude entre le princeps et le biosimilaire et d'autres ont peur d'une perte d'efficacité. Un des patients pense que le faible coût du biosimilaire n'est pas un argument suffisant pour switcher.

Deux éléments intéressants ont émergé dans les arguments contre le switch non cités ou moins explicitement par rapport aux patients MICI et de rhumatologie : la perception de changements possibles d'excipients et la non adhésion au concept d'autoriser une copie malgré l'intérêt potentiel sur le coût. Sinon, les mêmes arguments pour et contre le switch que ceux identifiés auprès des patients MICI et atteints d'une pathologie rhumatismale ont été retrouvés dans ce petit échantillon de sondage auprès des patients de médecine interne traités par infliximab princeps.

4. Discussion

4.1 Avantages et limites de l'enquête

Cette étude innovante au moment de la mise à disposition du biosimilaire de l'infliximab a été construite pour identifier les freins et les leviers d'un switch du médicament princeps au biosimilaire en l'absence de données publiées dans la littérature. Elle s'est centrée sur les patients MICI mais a envisagé une ouverture à d'autres pathologies chroniques afin d'établir une extrapolation des résultats obtenus pour un éventuel partage par la suite, des actions induites auprès des patients lors d'une mise en place des propositions de switch.

Le choix d'une étude qualitative a été appuyé par le besoin de comprendre les arguments de décision des patients face au switch, d'où la nécessité d'utiliser une méthodologie permettant de recueillir des données d'explication sans hypothèse a priori.

L'entretien de type semi-directif permet aux personnes de s'exprimer librement au sujet de thèmes définis en leur donnant la possibilité de développer leurs propos. Ceci permet de recueillir des données explicatives en regard de la question posée sur les arguments de prise de décision des patients quant au switch.

Le lieu de réalisation de l'entretien peut avoir une influence sur les réponses des patients. En effet, les entretiens auprès des patients MICI ont été réalisés au sein de l'HDJ d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Grenoble qui est composé de six banquettes les unes à côté des autres, ne permettant pas de garantir un espace de confidentialité strict avec interférences potentielles entre les patients ayant entendu les échanges avec les autres. Par contre, dans les services de Rhumatologie et de Médecine interne, les entretiens ont été réalisés en chambre seule, garantissant la confidentialité des échanges et ayant pu favoriser la libération de la parole et limiter les influences possibles.

Le petit nombre de patients de médecine interne est en lien avec la file active traitée par infliximab princeps en regard d'autres biothérapies pouvant être utilisées et d'indications plus rares dans cette spécialité. Un temps plus important de recueil aurait été nécessaire pour inclure plus de patients. Les thématiques retrouvées sous -tendant le switch rejoignant celles identifiées pour les patients MICI et de Rhumatologie, il a été décidé d'arrêter les inclusions en médecine interne et d'analyser les données comme renforcement de la validité de l'extrapolation des résultats.

La méthode d'analyse par thématique entraîne le problème de définition du concept de « Thème ». Les thèmes sont définis par le lecteur à partir d'éléments de réponses apparaissant de manière récurrente. Le thème choisi peut ne pas correspondre aux idées précises citées par les

répondants, c'est un biais d'interprétation. La détermination des thèmes en analysant les verbatims utilisés ne tient pas compte des possibles jugements ou connotations affectives du patient (75).

L'inconvénient de cette technique d'analyse de contenu découle de la subjectivité intervenant dans l'interprétation des données par le lecteur étant ici l'enquêteur. Celui-ci doit rester le plus objectif possible lors de l'analyse des résultats. Ce biais est minimisé par une double analyse menée par l'enquêteur mais aussi par un autre professionnel de santé n'ayant pas participé à l'enquête qui a permis de valider une concordance de la catégorisation proposée ainsi que les libellés des thématiques en regard des réponses des patients.

L'enquête ayant été réalisée par le même enquêteur auprès de l'ensemble des patients, quel que soit leur pathologie, garantit une harmonisation de la méthodologie et des messages transmis au patient qui ont une influence sur les résultats de l'étude du fait du constat identifié du peu de patients connaissant le concept de biosimilaire.

4.2 Profils des patients

Dans cette étude, les patients MICI sont âgés en moyenne de 41 ans avec une médiane d'âge de 38 ans. Les femmes sont les plus nombreuses. Cet échantillon est représentatif de la population de patients MICI en regard des données épidémiologiques puisque l'âge du diagnostic se retrouve entre 20 et 30 ans et concerne des patients de plus en plus jeunes avec une prédominance féminine. La plupart des patients MICI de l'étude ont une maladie de Crohn et pour environ 70% des patients MICI la maladie a été diagnostiquée il y a plus de 5 ans. Une minorité de l'échantillon avait déjà été traitée par plus de trois lignes thérapeutiques avant leur biothérapie Remicade® (36,8%). Les patients ont donc eu assez précocement accès à une biothérapie par infliximab princeps dans leur parcours thérapeutique, pour laquelle ils peuvent avoir des attentes d'efficacité importante (initiation en poussée symptomatique de leur maladie) à l'origine d'une construction d'une forte adhésion au traitement améliorant significativement leur qualité de vie, même si l'apparition d'effets indésirables est possible (plus de 65% ont déclaré des effets indésirables que ce soit avec les traitements antérieurs ou le Remicade®). Ceci est en accord avec la stratégie top down qui consiste en une prise en charge thérapeutique précoce et intensive d'emblée par un anti-TNF α en monothérapie ou en association avec un immunosuppresseur, cette approche est réservée aux maladies sévères.

Les patients de rhumatologie sont pour la plupart atteints de spondylarthrite ankylosante (68%) et de polyarthrite rhumatoïde (20%). Pour 88% d'entre eux, il s'agit d'une maladie plutôt ancienne, diagnostiquée avant les années 2010. Les hommes sont majoritairement représentés et l'échantillon est légèrement plus âgé que celui des patients MICI avec une moyenne d'âge de 53 ans et une médiane de 54 ans. En France, la spondylarthrite ankylosante touche principalement les

hommes (contrairement à la polyarthrite rhumatoïde) et est diagnostiquée chez le sujet jeune avant 30 ans. La majorité des patients de rhumatologie ont eu plus de trois lignes thérapeutiques avant le Remicade® et ont présenté des effets indésirables avec leurs traitements liés à leur maladie inflammatoire. Ces patients souffrant de maladies rhumatismales ont donc un parcours de vie thérapeutique difficile et ont construit une relation avec les médicaments influençant sur leur point de vue concernant la maladie et les traitements de façon générale, ce qui est une caractéristique des patients porteurs de maladie chronique.

La population de patients de médecine interne montre différents profils malgré une taille réduite (petit effectif) avec une diversité de maladies représentées, des patients répartis dans plusieurs catégories socioprofessionnelles, avec des situations familiales différentes. La moyenne d'âge de 45 ans est semblable à celle des patients MICI. Comme pour la population de rhumatologie, la plupart des patients de médecine interne (4/5) ont eu plus de trois lignes thérapeutiques avant le Remicade® et ont un précédent vécu d'effets indésirables avec les thérapeutiques associées à leur pathologie pouvant impacter leur avis sur les médicaments.

4.3 Apports de cette enquête

Une enquête réalisée un an avant cette étude s'est intéressée à la même thématique : l'avis des patients sur les biosimilaires. Il paraît intéressant pour la suite de la discussion de confronter les données recueillies de ces deux enquêtes.

L'enquête a été réalisée en 2015 par la « European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations » (EFCCA) avec pour objectif de recenser les connaissances des patients MICI concernant les biosimilaires et leurs perspectives à ce sujet (77). Afin de recueillir les informations nécessaires, entre novembre 2014 et octobre 2015, les patients devaient répondre à un sondage en ligne comprenant 14 questions. Seules les personnes ayant déjà entendu parler des biosimilaires ont pu répondre à l'enquête (78). 1059 patients atteints de MICI ont participé au sondage comprenant 62% de patients atteints de MC et 38% de RCH. Plus de la moitié des patients avait moins de 40 ans (52,7%). 26% des patients ont été diagnostiqués à partir de 2011, pour le reste de la population, la maladie est ancienne c'est-à-dire apparue avant 2010. Les réponses à l'enquête viennent de différents pays, ceux qui ont le plus participé sont l'Italie (22,8% des personnes), l'Espagne (12%), la France (10,8%), la Turquie (10,5%), la Grèce (6,8%), la Pologne (5,7%), le Portugal (4,6%) et la Suisse (4,5%). Cette population est semblable au groupe de patients MICI interrogés dans ce travail de thèse en dehors du fait que ce travail a été réalisé uniquement avec des patients vivants en France.

4.3.1 Connaissances des biomédicaments et des biosimilaires

Le premier constat « sans appel » de l'étude de cette thèse est le manque de connaissances des patients sur les médicaments biosimilaires. La grande majorité des patients interrogés ignorent la signification et même l'existence des biosimilaires : 86,8% des patients MICI, 96% des patients de rhumatologie et tous ceux de médecine interne n'ont jamais entendu parler des biosimilaires. Concernant la connaissance des patients sur la spécialité Inflectra[®], les résultats sont semblables à ceux des biosimilaires, la plupart des patients n'en ont jamais entendu parler : 75% des patients MICI, 76% de la population de rhumatologie et 2 patients sur 5 pour ceux de médecine interne. Ces résultats sont comparables (même si un peu supérieurs) à l'enquête EFCCA où seulement 36,6% des patients atteints de MC et 35,5% RCH avaient déjà entendu parler des biosimilaires. Soulignons que dans cette étude 52,9% des patients MC et 32,3% RCH suivaient un traitement par médicaments biologiques (anti-TNF α) lors de l'enquête. 6,9% de la population étudiée avaient été traités antérieurement par anti-TNF α mais arrêté pour cause d'inefficacité et 7% avaient interrompu l'anti-TNF α en raison d'apparition d'effets indésirables. Dans l'enquête de cette thèse, tous les patients étaient sous traitement par Remicade[®], ce qui montre que les patients traités par un médicament biologique n'ont pas plus de connaissances sur les biosimilaires que les patients n'ayant pas encore été traités par une biothérapie.

Ces résultats vont aussi dans le même sens que l'étude internationale sur les biothérapies et les biosimilaires réalisée en 2014 aux Etats-Unis (US) et dans l'Union Européenne montrant que la sensibilisation des répondants aux biosimilaires était faible, jusqu'à 70% des personnes n'avaient jamais entendu parler des biosimilaires. Cependant, les patients avaient une meilleure notion sur les biosimilaires par rapport à la population générale ce qui est cohérent car les patients sont les premiers concernés par les biomédicaments et biosimilaires.

D'autres résultats d'enquêtes publiées depuis ce travail corroborent ces données.

Une enquête menée auprès de 362 membres (dont 96% souffraient de maladies auto-immunes) de l'American Autoimmune Related Diseases Association (AARDA) a révélé que plus de 80% d'entre eux ignoraient ce qu'étaient les médicaments biosimilaires et 52% ne comprenaient pas la différence entre médicaments biologiques et chimiques (79). De plus, une étude canadienne réalisée auprès de 208 patients atteints de rhumatismes inflammatoires montre que 58% ne savaient pas définir les biosimilaires (80).

Une enquête monocentrique, nationale, prospective, observationnelle menée auprès de 40 patients atteints de MICI traités par le princeps a montré que les patients ne savent pas expliquer ce qu'est un biosimilaire et n'y accordent pas grand intérêt (81).

Enfin, les 1^{ers} Etats généraux des biomédicaments, ayant eu lieu à Tours en novembre 2015 mettent aussi en lumière le fait que peu de patients connaissent les biosimilaires.

L'ensemble de ces résultats montrent un manque voire, une absence de connaissances des patients à propos des biosimilaires, ce qui paraît problématique au vu des avancées actuelles de ces biothérapies qui, dans un futur proche, pourraient concerner une part considérable du marché des médicaments biologiques et devenir le traitement alternatif de ces patients qui, pour la plupart, ignorent encore leur existence.

4.3.2 Avis des patients concernant les médicaments génériques

Dans ce travail, la proportion de patients « contre » les génériques représente 23,3% des MICI, 16% en Rhumatologie et 2 patients sur 5 en Médecine interne. La majorité de la population est favorable à l'utilisation des génériques avec 61,6% pour les MICI, 72% de Rhumatologie et 2 patients sur 5 en Médecine interne.

D'après l'étude de l'EFCCA, 20,4% des patients refusent les médicaments génériques autant que possible, 32,9% des patients utilisent des génériques sans aucune crainte et 33,4% ont certaines inquiétudes sur les génériques mais les acceptent. Une proportion importante de patients pensent que les biosimilaires sont des génériques (30,3%) ou qu'ils s'en rapprochent (33,2%), seuls 18% disent que les biosimilaires sont différents des génériques.

Ainsi, plus de la moitié des patients utilisent des médicaments génériques en toute confiance. L'étude de l'EFCCA montre que plus de 60% des patients confondent médicament « générique » et « biosimilaire », ce qui laisse à penser que leur avis sur le possible switch de leur médicament biologique vers le biosimilaire peut être influencé par l'idée qu'ils se font des génériques et leur relation avec cette catégorie de médicament. Du fait d'une maladroite communication lors de l'arrivée des génériques, la population française a très rapidement dénigrée ces « copies de médicaments chimiques ». Il convient donc d'essayer de ne pas reproduire ce contexte difficile d'apparition des génériques pour les biosimilaires, c'est pourquoi il est nécessaire que les pouvoirs publics et/ou des organismes indépendants proposent une information transparente et de qualité pour rassurer les professionnels de santé et les patients sur leur utilisation. Les résultats de ce travail montrent que cette information a manqué pour les professionnels de santé et les patients qui manquent encore de cette information. Peu de patients dans ce travail ont repris l'argument des génériques comme modèle pour les biosimilaires, ce qui peut s'expliquer par une proportion plus importante de patients ayant accepté les génériques et/ou du fait du manque de connaissances sur les biosimilaires ne leur permettant pas d'envisager cette comparaison (qui ensuite a été explicitée dans la définition donnée par l'enquêteur).

4.3.3 Avis des patients sur le possible switch de leur traitement par infliximab princeps vers un biosimilaire d'infliximab

Plus de la moitié des patients accepteraient le switch si on leur proposait, soit 56,6% pour le groupe MICI, 52% pour celui de Rhumatologie et 3 patients de médecine interne sur 5. Il s'agit essentiellement d'un accord de principe pour 79,1% des patients MICI et 92,3% de ceux de rhumatologie et pour 3 patients c'est même leur seule réponse. La deuxième raison évoquée pour accepter le switch concerne le gain économique apporté par les biosimilaires (48,8% des MICI et 69,2% des patients de rhumatologie), pour 5 d'entre eux il s'agit de la seule raison de switcher. 39,5% des répondants MICI et 53,8% de rhumatologie en accord avec le switch, approuvent le fait d'échanger leur médicament princeps pour le biosimilaire car il s'agit du « même produit et de la même molécule ». La notion de « similaire » doit être bien précisée car elle peut porter à confusion, elle ne s'apparente pas à l'« identique ». En effet, la source de production des biosimilaires, comme celle des biomédicaments en général, d'origine vivante, peut induire une variabilité biologique ne permettant pas de synthétiser des molécules structurellement identiques du fait aussi de leur complexité.

Puis environ un tiers des patients de chaque groupe pensent qu'une efficacité identique entre ces deux biomédicaments justifie le fait de switcher. Le sujet des effets indésirables est mentionné par seulement 25,6% des répondants MICI et 38,5% de rhumatologie, pour eux le switch est possible si la tolérance est égale. Une plus faible proportion de répondants accepteraient le switch même s'ils aimeraient avoir l'avis du médecin.

Ces résultats montrent donc que la majorité des patients accepteraient le switch sans besoin d'étayage important mais une information transmise claire et adaptée à chacun pour pouvoir décider de façon éclairée est nécessaire (ce qui a été fait par le message de l'enquêteur du fait de l'importance des patients n'ayant jamais entendu parler du concept de biosimilaire au moment de l'enquête). Le deuxième message de ce travail montre que les patients plutôt d'accord pour le switch donnent une part importante dans leur décision au maintien de l'efficacité post-switch devant le risque d'effets indésirables induits, ce qui est une notion que les professionnels de santé pouvait ne pas attendre du fait pour eux de leurs craintes prépondérante du risque d'immunogénicité. Ce sont le plus souvent des patients chroniques qui ont des parcours plus ou moins sans accroche avec leurs médicaments et qui sont donc par principe le plus souvent « accrochés » à leur traitement habituel si celui-ci répond à leurs besoins et attentes. Ce facteur devrait être intégré à la communication faite sur le switch.

Dans l'enquête de l'EFCCA, seuls les patients MICI ayant déjà entendu parler de biosimilaires (N = 383) ont continué le sondage. Une faible proportion de patients (26,4%) n'avait aucune inquiétude particulière à propos des biosimilaires.

39,1% des patients pensent que la réduction du coût des biosimilaires est intéressante. 27,2% feraient totalement confiance à leur médecin traitant et pensent que c'est à lui de prendre la décision, seuls 13,1% des répondants ont estimé que le switch vers le biosimilaire par extrapolation avait du sens. A propos de l'extrapolation d'indication (cette question n'a pas été explorée dans ce travail), seuls 3,4% des patients n'attendraient pas de données spécifiquement étudiées auprès de patients MICI avant de switcher. 23,8% seraient pour l'interchangeabilité à condition qu'ils soient systématiquement prévenus et 11,7% feraient confiance à leur pharmacien et médecin même s'ils aimeraient être informés du médicament qu'ils reçoivent.

Pour 22,2%, le fait de savoir s'ils reçoivent le biosimilaire ou le princeps n'a pas d'importance du moment que les profils d'efficacité et d'innocuité sont les mêmes. Si les biosimilaires étaient expliqués et prescrits par leur médecin, 32,1% des patients auraient totalement confiance et 38,1% accepteraient le biosimilaire tout en ayant des inquiétudes.

Il semble que les patients en accord avec le fait de switcher ont déjà intégré la notion de biosimilaire et sont confiants. En revanche au vu des résultats de l'EFCCA le fait d'avoir déjà entendu parler des biosimilaires n'induit pas forcément une réponse favorable pour tous. Il serait intéressant de savoir de quelle manière ces personnes ont été informées et ce qu'ils savent sur les biosimilaires. En effet, du fait de l'impact potentiel du message transmis, il semble important d'envisager un message d'informations sur les biosimilaires qui intègre les représentations des médicaments par les patients et leurs vécus avec la maladie et les médicaments.

Dans les deux études, la majorité des patients étant pour le switch gardent donc quelques inquiétudes, avec en priorité la question du maintien de l'efficacité du biosimilaire mais cela ne les empêchera pas de switcher du moment qu'ils sont rassurés à ce sujet, notamment par leur médecin.

Dans ce travail, reste une proportion non négligeable soit environ un tiers des patients (27,6% pour le groupe MICI et 32% de rhumatologie) qui refusent catégoriquement le switch. La majorité des personnes contre le switch sont très attachées à leur traitement par l'infliximab princeps (71,4% pour MICI et 100% pour les patients atteints de maladies rhumatologiques), il s'agit d'un statu quo dû à leur forte adhésion à ce médicament. Les arguments justifiant leur désaccord envers le switch englobent principalement leurs craintes d'une perte d'efficacité et de risques pour leur santé.

Ce risque pour la santé est ressorti dans différentes thématiques évoquées dans les entretiens : perception d'un risque trop élevé, crainte d'une perte d'efficacité, manque de recul sur les biosimilaires, doute sur la similitude entre biosimilaire et biomédicament princeps, absence de plus-value du biosimilaire et certains patients pensent même que le gain économique des biosimilaires n'est pas suffisant par rapport au risque encouru pour la santé. Des patients mentionnent même qu'ils ont besoin d'informations complémentaires sur les biosimilaires.

Ce résultat montre l'influence du parcours antérieur des patients ayant une maladie chronique avec leurs médicaments et nombre d'entre eux ont plutôt vécu des rencontres difficiles avec leurs médicaments. Cependant ils ont tissé un lien particulier avec ce médicament, qui a pu à un moment donné changer l'évolution de leur maladie, même si celui-ci n'est pas toujours complètement dénué d'effets gênants dans leur quotidien. En effet, certains patients de cet échantillon mentionnent explicitement le fait d'avoir trop vécu de difficultés à stabiliser la maladie et/ou d'effets indésirables avec les médicaments pour choisir délibérément de reprendre ce risque.

Il paraît difficile dans ce contexte d'envisager de modifier cette position sur le switch, ce qui montre que le switch ne pourra sûrement pas être envisagé pour tous les patients (si identification de ce type de freins) ; et/ou qu'il convient dans tous les cas d'envisager une communication, permettant de rassurer ces patients, intégrant des retours d'expériences, des stigmates de « vraie vie » et un accompagnement essayant de contrer un éventuel effet nocebo induit.

Lors de l'analyse des résultats, un autre profil de patients se distingue : ceux ayant une position ambivalente sur le sujet. Ces répondants, représentant approximativement 15% de l'échantillon, seraient « pour » le switch sous certaines conditions, ils semblent hésitants, inquiets et ont besoin d'être rassurés sur quelques points. La plupart de ces personnes (75%) ont besoin d'un avis convainquant de leur médecin spécialiste, ils accepteraient de switcher sous condition que leur médecin les conforte dans cette idée. La crainte d'apparition d'effets indésirables est citée par la moitié. D'autres patients ont besoin de retours d'expériences de ceux ayant déjà switché vers le biosimilaire et/ou ont peur d'une perte d'efficacité de ce dernier. Les patients sont aussi attachés à leur traitement princeps ce qui les freine pour le switch. Une part non négligeable de répondants aimeraient pouvoir revenir au médicament princeps en cas de problèmes.

Les arguments retrouvés pour cette proportion de patient indécis rejoignent ceux des patients le refusant mais sans l'emporter directement. En effet, ils ont besoin d'être rassurés par une parole d'expert de confiance et de pouvoir visualiser des « preuves » réelles, tangibles (retours d'expériences de patients) pour être rassurés. Ce sont les risques d'effets indésirables qui chez eux apparaissent au premier plan.

Il peut être intéressant d'identifier que les profils et leurs arguments induisant la prise de décision des patients sur le switch font écho à quatre profils comportementaux décrits dans les travaux de C. Gustave Jung :

- Le patient « Réfléchi » : patient opposé aux changements notamment de médicaments par peur d'une perte d'efficacité et d'apparition d'effets indésirables. Ce profil correspondrait aux patients de l'étude qui sont « contre » le switch par crainte d'une perte d'efficacité lors de l'utilisation du biosimilaire et d'une perception d'un risque encouru trop important.

La communication auprès de ce type de patient proposée dans ces travaux serait entre autre d'appuyer l'argumentation de documents officiels prouvant l'équivalence entre le biomédicament princeps et le biosimilaire en termes d'efficacité thérapeutique et de sécurité.

- Le patient « Exigeant » : patient qui ne veut être traité que par les médicaments princeps. Il peut correspondre dans ce travail aux patients « contre » le switch dont la raison principale repose sur un positionnement de statu quo, c'est-à-dire une très forte adhésion au Remicade®. La communication auprès de ce type de patient proposée dans ces travaux serait entre autre de lui montrer les études cliniques qui démontrent l'équivalence de résultats thérapeutiques et insister sur le fait qu'un grand nombre de patients sont traités par biosimilaires.

- Le patient « Coopérant » : patient inquiet qui a besoin d'être rassuré sur ces nouveaux traitements dont il n'a jamais entendu parler. Ces patients ressemblent à ceux de l'étude ayant un avis « plutôt positif » sur le switch à condition que l'efficacité, la tolérance restent identiques et que le médecin spécialiste se positionne dans ce sens. Ce profil regroupe aussi les patients ayant une réponse ambivalente sur le switch, ce sont des personnes qui hésitent du fait d'un manque de connaissances, qui ont besoin d'être rassuré par leur médecin pour pouvoir adhérer au switch en toute confiance.

- Le patient « Expansif » : patient qui accepte le switch sans aucun problème, il n'y voit pas d'inconvénients. Le profil « expansif » correspondrait dans ce travail aux patients favorables au switch par accord de principe. Ce type de patient adhère sans problème au changement de traitement et n'a aucune inquiétude à ce sujet.

Enfin, même s'il convient de prendre ces propositions de profil avec toutes les limites inhérentes à la « catégorisation » des comportements humains, cette réflexion peut donner des pistes d'action de communication adaptées en regard de l'identification de ces tendances pouvant induire la prise de décision des patients.

Dans l'étude de l'EFCCA, 46,5% des répondants étaient préoccupés par le profil de sécurité (infections et cancer) des biosimilaires et 38,6% craignaient que l'efficacité du biosimilaire soit plus faible par rapport au princeps. 32,9% s'inquiétaient à propos de la similarité de la molécule active et 31,9% concernant la tolérance du biosimilaire. Au niveau économique, un peu plus de la moitié (54,6%) des personnes pensaient que le coût inférieur des médicaments biosimilaires ne devrait pas prendre le dessus sur l'efficacité, la tolérance et la sécurité du médicament.

30,3% des répondants préféreraient que le biosimilaire soit testé dans les MICI avant l'extrapolation des données rhumatologiques et 24,3% aimeraient avoir des données plus spécifiques aux MICI pour pouvoir accepter le biosimilaire. 19,8% des répondants seraient contre l'idée d'un switch s'ils n'étaient pas avertis.

Ces données vont dans la même direction que celles retrouvées dans notre travail, dans le sens d'une nécessité de rassurer quant au risque pris lors du switch avec entre autre des données « de la vraie vie » et/ou au moins chez des patients ayant la même maladie diagnostiquée (données d'essais cliniques).

44,1% souhaiteraient être tenus au courant du médicament qu'on leur administre : médicament biosimilaire ou princeps et 20,9% aimeraient avoir l'ensemble des informations nécessaires par écrit avant l'injection du médicament.

Ce résultat montre bien que la question d'informer le patient sur le switch ne se pose pas en ces termes car non seulement une information du patient de tout traitement qui lui est proposé doit être faite (Article L. 1111-4 CSP), mais correspond aussi à une demande des patients et impacte fortement sur la relation de confiance préétablie avec leur médecin et les soignants de façon générale.

Les résultats de ce travail correspondent aux avis de patients imaginant leur prise de décision face à une proposition de switch mais qui n'ont pas eu à « passer à l'acte » à la suite de cette enquête. Les résultats de l'étude EFCCA qui pose la question en projetant les patients dans le switch montrent que le taux d'acceptation peut diminuer lors d'un engagement réel, ce qui renforce la probable nécessité d'un accompagnement renforcé au moment du switch.

En effet, 12,5% seraient probablement contre les biosimilaires malgré l'explication du médecin. Et après l'instauration du biosimilaire, 52,2% des patients suivraient avec attention le traitement, 19,6% s'inquiéteraient et arrêteraient certainement ce traitement au moindre doute.

A propos de l'information donnée à la population, 42,8% des patients estiment qu'ils devraient être informés régulièrement sur les biosimilaires et 25,1% pensent que les associations de patients devraient être informées et pouvoir donner leur point de vue.

Dans l'étude internationale de 2014, les différences de perceptions au sujet des biosimilaires chez les patients qui connaissaient et ceux qui ne connaissaient pas les biosimilaires ont été étudiées. Il en ressort que les répondants qui connaissaient les biosimilaires étaient les plus nombreux à avoir des perceptions positives sur les biosimilaires notamment en termes d'efficacité, de sûreté et de prix. L'étude s'est aussi intéressée aux perceptions de l'efficacité et de la sécurité des biosimilaires en comparaison aux médicaments biologiques chez les répondants qui connaissaient les biosimilaires. Les patients perçoivent une meilleure sécurité et efficacité envers les biomédicaments par rapport aux biosimilaires, même si certains d'entre eux reconnaissent qu'un prix plus abordable peut être une plus-value pour l'accès aux soins. Les plus grands écarts d'opinions concernent l'efficacité des biomédicaments comparativement aux biosimilaires. La majorité des patients (60% pour les US et 50% pour l'Europe) pensent que le médicament biologique princeps est le meilleur traitement.

Les résultats de l'étude nationale monocentrique de Yoram Bouhnik montrent que la confiance dans le produit biosimilaire est un moteur important de la décision des patients quant au switch et que deux populations semblent se dessiner : les patients naïfs de tout traitement qui semblent pouvoir être convaincus par leur prescripteur de confiance sur la sécurité et l'efficacité du biosimilaire par rapport au princeps, et les patients en cours de traitement pour qui le switch risque d'être vécu « comme un déclassement » (81). Cette deuxième partie de résultat semble à nuancer car les résultats de notre enquête montrent que les patients en cours de traitement n'ont au contraire pas tous la même vision des biosimilaires et qu'il convient d'en explorer les facteurs explicatifs de la construction de leur avis.

Les 1^{ers} Etats généraux des biomédicaments de 2015 avaient pour thématique principale : "Les biosimilaires dans la société : Comment faudrait-il en parler? Les patients nous donnent leurs avis". Lors de cette journée, une vingtaine d'associations et quatre-vingt participants ont été recensés. L'objectif était de faire un état des lieux des connaissances des patients à propos des biomédicaments et des biosimilaires et d'avoir un retour sur leur ressenti.

Il ressort que les termes de biomédicaments, biothérapies et biosimilaires sont ambigus, ils entraînent chez les patients confusions et craintes. En effet, une nette différence est à souligner entre les termes utilisés par les professionnels de santé et leur compréhension de la part des patients, il apparaît donc primordial de les expliciter. Les patients ne semblent pas rassurés concernant la sécurité et l'efficacité des biosimilaires. La notion de moindre coût est synonyme de perte de qualité par rapport au biomédicament de référence pour certains patients.

L'étude internationale de 2014 a également questionné les patients sur les biomédicaments et il ressort que le plus grand nombre de personnes n'ayant jamais entendu parler des médicaments biologiques sont représentés par la population générale. Les patients participant à une association de patients sont les plus nombreux à avoir au moins une connaissance de base sur les biothérapies.

Au final, la majorité des patients ne connaissent pas les biosimilaires ni même les biomédicaments et ce manque d'informations entraîne de nombreuses inquiétudes notamment sur la sécurité, la tolérance et l'efficacité de ce type de médicament. Pourtant, les patients sont demandeurs d'informations et souhaitent participer à la décision d'instauration des biosimilaires (77) (78).

4.4 Importance de l'information transmise aux patients : proposition de deux outils de communication

Le patient étant le premier concerné par ce changement de traitement, il semble primordial de l'informer et de l'impliquer dans le choix de son médicament biologique.

Les 1^{ers} états généraux des biomédicaments citent différents porteurs de messages possibles : le médecin spécialiste reste la première source d'information pour le patient, puis intervient le pharmacien d'officine, les soignants et les associations de patients. Cette information devrait être communiquée au patient par son médecin (traitant et/ou spécialiste) convainquant et convaincu. Le médecin traitant et le spécialiste doivent émettre un discours transparent, harmonisé et dans le même sens pour ne pas déstabiliser les patients. Ceci montre en regard du manque de connaissances des professionnels de santé identifié, même s'il y a eu une évolution depuis 2 ans, l'importance de structurer une démarche et des outils de communication sur les biosimilaires permettant une formation et une harmonisation des messages transmis par l'ensemble des acteurs du soin (médecins, pharmaciens, infirmiers)(82).

Le vocabulaire utilisé devra être à la portée du patient et la compréhension des messages devra être explorée et vérifiée après information. Cela semble passer tout d'abord par une information sur les médicaments biologiques afin de pouvoir envisager la notion de biosimilaire ensuite sans la stigmatiser. L'argument économique ne sera pas annoncé comme argument premier de l'utilisation des biosimilaires pour ne pas induire une confusion avec le médicament générique, car d'après les résultats il ne ressort pas comme un élément de poids dans la décision du patient, mais plutôt potentiellement inducteur de frustration et d'une perte de confiance du patient. Cette information couplée à un accompagnement semble donc être non seulement un pré-requis au switch mais incontournable dans la perspective d'une adhésion à ce switch.

Dans ce sens, l'HAS a récemment publié, début décembre 2017, un document d'information sur les biosimilaires : « BON USAGE DU MÉDICAMENT : les médicaments biosimilaires ». Elle décompose le mot bio-similaire en définissant bio comme « issu du vivant » et similaire par « cliniquement équivalent, comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM et dont le brevet est tombé dans le domaine public ». De plus, un document d'informations destiné aux patients est accessible depuis décembre 2016 sur le site de la Commission européenne, il s'agit de : « Que dois-je savoir sur les médicaments biosimilaires ».

Les autorités publiques semblent donc avoir compris l'importance de sensibiliser la population générale pour faire évoluer les représentations des patients face à ce nouveau concept de biosimilaire qui dans les années à venir va concerner un plus grand nombre de médicaments.

Les associations de patients et les laboratoires pharmaceutiques ont aussi élaborés des documents explicatifs sur les biosimilaires à destination des patients. Ce sont des documents assez denses en termes de contenu d'informations pour lesquels il n'a pas été réalisé pour le moment d'évaluation de la compréhension du contenu par les patients et surtout de leur utilité pour eux. Pour faire passer ce message, des documents pédagogiques rassemblant les informations indispensables sont nécessaires.

Concernant le moment de la proposition de switch vers un biosimilaire, il semble donc important de structurer cet instant sans non plus le sacraliser ! L'amorce va avoir un impact sur la prise de décision du patient. Il semble, d'après les résultats de ce travail, que la personne plébiscitée par les patients est le médecin de confiance qu'il soit généraliste ou spécialiste ; que le moment de la rencontre singulière en consultation semble le plus adaptée. L'ensemble des autres acteurs comme l'infirmier et le pharmacien doivent aussi pouvoir répondre, avec des informations cohérentes à celles du médecin, en renforçant la prise de décision du patient, le rassurant, restant à son écoute et étant disponible dans la suite du switch s'il a des questions, des doutes ou des vécus nécessitant un partage d'expériences. Dans ce sens, les autres patients ayant switchés et les associations de patients peuvent être un relais et un soutien pour le patient pour asseoir sa prise de décision et le rassurer. L'intégration de cette démarche dans des approches éducatives, déjà en place ou à construire pour les patients atteints de maladies chroniques et traités par biothérapies, peut être une des façons de structurer cette information à destination des patients sur les biosimilaires. (77)

Un livret d'information contenant les définitions du médicament biologique et biosimilaire a été proposé suite à ce travail, intégrant les items identifiés comme impactant la décision du switch dans cette étude, il est fourni en *annexe 3*. Ce livret a été pensé comme pouvant s'intégrer à un document d'informations pouvant exister sur le médicament biologique princeps et dans l'accompagnement proposé pour les patients traités par biothérapie afin de ne pas non plus mettre en avant un accompagnement dédié pour le switch qui pourrait être suspicieux. Cette démarche doit s'intégrer dans le parcours de soins et l'accompagnement habituel du patient.

Un autre outil de communication peut être envisagé afin d'augmenter la sensibilisation des patients au concept de biosimilaire et de susciter leur curiosité : un poster de sensibilisation (*en annexe 4*) disposé dans les lieux de soins des patients (salles d'attentes de consultations et hôpitaux de jour) pouvant les amener à questionner leurs médecins et/ou leurs pharmaciens et/ou leurs infirmiers sur cette notion. Ceci permettrait au médecin d'aborder le sujet du switch sans être directement le commanditaire auprès de patients non demandeurs dans une situation plus ou moins stable avec leur médicament princeps au moment de la consultation médicale.

Dans la réflexion des conditions à créer pour améliorer la perception du switch, le temps de synthèse du vécu du patient avec le biomédicament princeps (efficacité et tolérance perçues) semble incontournable pour que le patient au moment du switch puisse se rendre réellement compte de ses ressentis et diminuer l'effet nocebo potentiellement induit par le switch en tant que tel.

4.5 Place des pharmaciens d'officine dans la substitution des médicaments biosimilaires

Le pharmacien d'officine est le spécialiste du médicament et le professionnel de santé de proximité vers qui le patient peut se tourner pour toutes demandes ou problèmes se rattachant à sa santé et à ses traitements. Il paraît essentiel que ce dernier soit associé et participe au développement et à la dispensation des thérapeutiques innovantes que sont les biomédicaments et les biosimilaires.

L'article 47 de la LFSS pour 2017 autorise explicitement la substitution des médicaments biosimilaires. En revanche, le décret d'application n'est toujours pas en place à l'heure actuelle empêchant l'application de ces articles de loi et plus précisément la substitution des biosimilaires par le pharmacien d'officine (21) (22). Par ailleurs, aucune incitation financière n'est prévue à ce jour, que ce soit pour le médecin prescripteur ou le pharmacien dispensateur comme c'est le cas pour les génériques et dans d'autres pays comme l'Allemagne où le gouvernement incite au développement

des biosimilaires par le biais de quota de prescriptions. Environ un tiers des EPO sont prescrites en biosimilaire en France, à la différence de l'Allemagne où ce taux avoisine les 70%.

En France, le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018 publié le 28 septembre 2017 informe que « dès 2018, des incitations seront mises en place pour accompagner le développement de la prescription de biosimilaires par les établissements de santé. » (83)

La plupart des biosimilaires sont des médicaments à prescription restreinte, c'est-à-dire à prescription (initiale) hospitalière et/ou réservée à certains médecins spécialistes, avec possibilité pour certains de renouvellement de l'ordonnance par le médecin de ville, d'autres médicaments sont même réservés à l'usage hospitalier comme l'infliximab. Les conditions de prescription de ces biomédicaments sont ainsi très encadrées ce qui induit un frein potentiel au développement des biosimilaires. En revanche, de plus en plus de médicaments biosimilaires sont présents à l'officine : insulines, EPO, hormones de croissance, anti-TNF α injectables et le pharmacien ne peut toujours pas substituer. La substitution par le pharmacien permettrait d'augmenter le marché des biosimilaires qui est « sous développé » en officine. Cette faible pénétration des biosimilaires en ville est due à un cadre réglementaire portant sur leur substitution encore confus.

L'USPO (Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine) aimerait que le « pharmacien soit impliqué dans toutes les démarches de substitution : génériques ET biosimilaires. »

En avril 2016, ce syndicat demandait au Ministère de la santé d'associer les pharmaciens d'officine « à une politique de développement des biosimilaires [...] garantissant une plus grande sécurité pour les patients ». Gilles Bonnefond, président du syndicat USPO mentionne lors du colloque de juin 2016 sur les médicaments biosimilaires qu'il faut « renforcer le couple médecin pharmacien et tirer de façon positive les leçons de la substitution générique ».

Des interactions, des formations communes entre médecins et pharmaciens libéraux et d'établissements de santé permettraient d'améliorer les connaissances sur les biosimilaires et la qualité de l'information transmise aux patients.

Cette réflexion rejoint le besoin identifié dans ce travail de thèse de structuration de l'information entre les acteurs intégrant les pouvoirs publics et les professionnels de santé, pour envisager une communication de qualité et cohérente envers les patients.

A l'officine, les temps de dispensation peuvent être, sous couvert d'un lieu garantissant la confidentialité, un moment de sensibilisation sur les biosimilaires, de renforcement des messages transmis par le médecin et de soutien à la prise de décision post-switch. Le pharmacien d'officine pourra recueillir le vécu au quotidien du patient en amont du switch avec le médicament biologique princeps et ensuite, après le switch, le vécu du médicament biosimilaire en termes d'efficacité et de tolérance perçues et participer à diminuer l'effet nocebo pouvant être induit. Tous effets ou réactions indésirables pourront être inscrits dans le dossier pharmaceutique du patient par le pharmacien et transmis au médecin du patient et aux autorités de santé compétentes en pharmacovigilance. Une traçabilité de la molécule prescrite et dispensée serait envisageable à l'aide des logiciels officinaux et du dossier pharmaceutique du patient, sécurisant ainsi l'interchangeabilité. La substitution par le pharmacien serait réalisable, cependant le futur décret d'application devra éclaircir certains points notamment sur les conditions de substitution et d'information du prescripteur.

Un autre point de discussion porte sur la désignation du biosimilaire : faut-il que le médecin prescrive en DCI ou en nom d'usage ? Alors que les génériques sont nommés sous leur dénomination commune internationale (DCI) attribuée par l'OMS, autrement dit le nom chimique de la substance active, cette désignation ne semble pas forcément transposable aux biosimilaires étant donné que leurs molécules actives ne sont pas identiques du fait de leur complexité structurale. Les DCI n'apparaissent pas assez représentatives des médicaments biosimilaires.

L'article 149 de la loi de modernisation stipule que la prescription en DCI des produits biologiques dont font partie les biosimilaires nécessite un ajout systématique de nom de marque (84).

En effet, la désignation en nom commercial permet une meilleure sécurité et traçabilité des traitements prescrits et dispensés aux patients. Un suivi optimal des dispensations de médicaments biologiques consisterait à tracer pour chacun de ces traitements dispensés au patient, qu'il s'agisse du biosimilaire ou du princeps, son nom de marque, sa DCI, son numéro de lot et sa date de péremption. De cette manière en cas de survenue de tous effets indésirables, la consultation du dossier pharmaceutique du patient retracera les détails du biomédicament en cause.

THÈSE SOUTENUE PAR : Adeline ROCHE

TITRE : QUE PENSENT LES PATIENTS DE L'INTERCHANGEABILITÉ D'UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE VERS UN BIOSIMILAIRE ? ENQUÊTE AUPRÈS DE PATIENTS CHRONIQUES TRAITÉS PAR INFlixIMAB.

CONCLUSION :

Les médicaments biologiques ont révolutionné l'approche thérapeutique de nombreux patients atteints de pathologies chroniques, invalidantes, parfois graves, particulièrement dans les secteurs de l'oncologie, des maladies auto-immunes et métaboliques. Ces biomédicaments en pleine croissance depuis les années 1990 sont cependant très onéreux du fait de leur complexité structurale mais aussi de leur production. L'expiration réelle ou proche de leur brevet entraîne le développement et la commercialisation de biosimilaires c'est-à-dire de « copies » de ces biomédicaments étant environ 20% moins chères. L'introduction de biosimilaires depuis l'année 2006 est à la fois un enjeu sanitaire et économique. En effet, les progrès médicaux et le vieillissement de la population induisent une demande de soins plus importante accompagnée de dépenses de santé en constante augmentation malgré la volonté des organismes payeurs de réduire ces coûts. Dans ce contexte, les biosimilaires apparaissent comme une option pouvant permettre de maintenir l'accès des patients à des thérapies innovantes en réduisant les dépenses de santé par la concurrence, de palier aux éventuelles difficultés d'approvisionnement en cas de tensions de productions et de maintenir la recherche et l'innovation.

Les données de la littérature démontrent une équivalence en termes d'efficacité et de tolérance entre les médicaments biologiques et leurs biosimilaires. L'adhésion des professionnels de santé à ce nouveau concept a été progressive en lien avec leur niveau d'informations. Les premières prescriptions biosimilaires se sont mises en place auprès de patients en initiation de biothérapie. Du côté patient, peu de données existent concernant leur perception des biothérapies et biosimilaires. Or, l'accord du patient pour envisager une interchangeabilité du biomédicament princeps vers le biosimilaire est incontournable et nécessite la connaissance de son positionnement.

Cette enquête a donc eu pour objectif de recueillir l'avis des patients sur une proposition de changement de leur biomédicament habituel, le Remicade® (infliximab princeps) pour un biosimilaire afin d'identifier les potentiels freins et leviers à leur adhésion et envisager des actions éducatives accompagnant le changement. Elle a été réalisée en 2016 auprès de 106 patients chroniques (76 atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, 25 souffrant de pathologies rhumatologiques et 5 suivis en Médecine interne).

Les résultats montrent en premier lieu le manque de connaissances des patients sur la notion de biosimilaire. En effet, 86,8% des patients MICI et 96% de Rhumatologie n'ont jamais entendu parler des biosimilaires.

Ceci montre d'emblée la difficulté potentielle à faire un choix éclairé sans informations. Après une explication du biosimilaire standardisée pour l'étude, plus de la moitié des patients accepteraient le switch.

Les raisons d'un avis positif reposent majoritairement sur un accord de principe suivi de l'argument du gain économique et de la similitude de la molécule. Un tiers des patients refusent le switch du fait principalement d'une posture de statu quo liée à leur fort attachement à l'infliximab princeps suivi d'une crainte prédominante de perte d'efficacité. Certains patients évoquent un besoin d'informations complémentaires sur les biosimilaires et des retours d'expériences d'autres patients. Environ 16% des patients ont une position ambivalente. Ils ont besoin d'être rassurés quant à la tolérance et de s'appuyer sur un avis convainquant d'un médecin spécialiste convaincu.

Une information claire, précise et transparente au sujet des biothérapies et des biosimilaires semble donc nécessaire pour que les patients puissent en confiance adhérer au switch. Ceci sous-tend une harmonisation des messages transmis par l'ensemble des professionnels de santé dont le pharmacien. De plus, l'implication du médecin dans cette communication est centrale du fait de son impact sur la confiance du patient envers les biosimilaires. Les associations de patients sont aussi impliquées dans cette diffusion d'informations et leur position sur les biosimilaires doit être connue des professionnels de santé afin de co-construire les modalités de communication auprès des patients. Un poster de sensibilisation (pour les salles d'attente, les hôpitaux de jour) a donc été proposé suite à cette enquête avec pour objectif de susciter le questionnement du patient sur les biothérapies, les biosimilaires et la problématique du switch ; ainsi qu'un dépliant de deux pages à remettre au patient mentionnant les définitions synthétiques et pratiques des biomédicaments et biosimilaires intégrant les éléments identifiés dans l'enquête comme leviers d'adhésion au switch. Il semble enfin important lors de la proposition du switch de faire exprimer au patient son ressenti sous biothérapie princeps afin de diminuer l'effet nocebo pouvant être induit par le switch. Reste à évaluer si cette proposition d'accompagnement du switch vers un biosimilaire pour les patients chroniques facilite leur prise de décision éclairée et améliore l'information générale autour des biothérapies.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 07/11/2017

LE DOYEN
Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Michel SÈVE
Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
Pr. Benoit ALLENET

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions [Internet]. avr 2014 Disponible sur: <file:///F:/Articles/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>
2. Bernard J. Biomédicaments en France, Etat des lieux 2014. Vol 33p. sept 2014;
3. Bocquet François. Les médicaments biosimilaires : Enjeux économiques et politiques. éditions de santé. 2015. 213 p. (Hygiéa).
4. Andrianjafy C, Peyrin-Biroulet L. Biosimilaires et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. HEGEL ISSN 2115-452X 2016 01. 2016;
5. Article L5121-1. Code de la santé publique.
6. ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. mai 2016 p. 1-28. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
7. Argentin AL. Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences pharmaceutiques; 2014.
8. Organization WH. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva World Health Organ. 2009;
9. FDA. Questions and Answers : Issuance of three draft guidance documents on biosimilar product development. 2012; Disponible sur: <https://www.ipqpubs.com/wp-content/uploads/2012/02/Q-and-A.pdf>
10. Gauthier Y. Tout savoir sur les biosimilaires. 13 mai 2017;(n° 3177). Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3177/tout-savoir-sur-les-biosimilaires.html>
11. AFSSAPS. Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux - Rapport d'expertise [Internet]. juill 2011. Disponible sur: [file:///C:/Users/adam7/Downloads/Rapport-expertise-Medicaments-Biosimilaires-Etat-des-lieux_Juillet2011%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/adam7/Downloads/Rapport-expertise-Medicaments-Biosimilaires-Etat-des-lieux_Juillet2011%20(1).pdf)
12. VIDAL - Médicaments biosimilaires [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id13307.htm#medicaments>
13. Prugnaud J-L, Trouvin J-H. Les biosimilaires. Paris: Springer; 2011.
14. Mehr SR, Zimmerman MP. Is a Biologic Produced 15 Years Ago a Biosimilar of Itself Today? Am Health Drug Benefits. déc 2016;9(9):515.
15. Duffaud M. Les enjeux des biosimilaires, du modèle économique à la valorisation [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2015.
16. Commission européenne. Ce qu'il faut savoir sur les biosimilaires [Internet]. juin 2014. Disponible sur: <http://biopharmanalyses.fr/biosimilaires/>

17. Paubel P. Actualités sur les biosimilaires [Internet]. ARS Auvergne-Rhône-Alpes; 2017. Disponible sur: https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/2.%20Biosimilaires-Aspects%20r%C3%A9glementaires%20et%20%C3%A9conomiques_AP-HP_AGEPS.pdf
18. EMA. Biosimilars in the EU : Information guide for healthcare professionals [Internet]. 2017 avr p. 29. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
19. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 47. 2013-1203 déc 23, 2013.
20. Article L5125-23-2. Code de la santé publique.
21. Article L5125-23-3. Code de la santé publique.
22. Frangi C. La liste de référence voit le jour [Internet]. Le Pharmacien de France. 2016. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/liste-reference-voit-jour>
23. Paitraud David. Groupes biologiques similaires : la 1re liste de référence est publiée mais le décret d'application reste en attente [Internet]. VIDAL. 2017. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22154/groupes_biologiques_similaires_la_1re_liste_de_referenc_est_publiee_mais_le_decret_d_application_reste_en_attente/
24. Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. 2016-960 juill 12, 2016.
25. ANSM. Décision du 13.10.2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du code de la santé publique [Internet]. 2017 oct. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/111122/1408026/version/3/file/decision-131017-biosimilaires-2.pdf>
26. ANSM. Les médicaments biosimilaires [Internet]. ANSM. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
27. EMA. European Medicines Agency - Find medicine [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124
28. Florence Thesmar. Les médicaments biosimilaires en France à l'horizon 2020 : Enjeux et perspectives d'un marché stratégique [Internet]. Les Echos Études. 2017. Disponible sur: <https://www.lesechos-etudes.fr/etudes/pharmacie-sante/biosimilaires/>
29. Georgel C. Mise en place d'entretiens pharmaceutiques «INFLIXIMAB» en Gastro-entérologie. 2014.
30. Résumé des caractéristiques du produit Remicade [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf

31. Agence française de sécurité sanitaire des produits de. Recommandations nationales: prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . 2005.
32. Allez M. Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroentérologie Clin Biol.* 3 juin 2008;32(5):467-77.
33. L'infliximab : REMICADE[®], INFLECTRA[®], REMSIMA[®] [Internet]. Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. 2015. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-infliximab.html>
34. Fiche info - REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64542736>
35. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/remicade-14286.htm>
36. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum.* 2013;80(5):459-466.
37. Infliximab [Internet]. CRAT. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=429
38. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. INSERM. 2016. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
39. Maladie de Crohn & RCH [Internet]. AFA. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch.html>
40. 210 000 Français atteints d'une MICI (Crohn ou RCH) : étude de leur prise en charge thérapeutique [Internet]. VIDAL.. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20444/210_000_francais_atteints_d_une_mici_crohn_ou_rch_etude_de_leur_prise_en_charge_therapeutique/
41. Kirchesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):37-49.
42. équipe du département de pharmaco-épidémiologie de l'ANSM. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI en France : une étude de l'ANSM - point d'Information [Internet]. ANSM. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prise-en-charge-therapeutique-des-patients-atteints-de-MICI-en-France-une-etude-de-l-ANSM-point-d-Information>
43. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-1612.

44. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;annrheumdis-2012.
45. HAS. Commission de la Transparence Inflectra [Internet]. janv 2015 p. 30. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf
46. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis*. 2015;10(2):133–140.
47. Kim YH, Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, et al. DOP061 Phase III randomised, double-blind, controlled trial to compare biosimilar infliximab (CT-P13) with innovator infliximab in patients with active Crohn’s disease: early efficacy and safety results. *J Crohns Colitis*. 2017;11(suppl_1):S62–S62.
48. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1043–1057.
49. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):37.
50. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn’s and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. nov 2014;8(11):1548–1550.
51. APMnews. La confiance des médecins dans les biosimilaires augmente (sondage européen) [Internet]. APMnews. Disponible sur: http://www.apmnews.com/nostory.php?uid=117626&objet=272717&ccsForm>Login_login
52. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in biosimilar knowledge among European Crohn’s Colitis Organization [ECCO] members: an updated survey. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1362–1365.
53. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibia J, et al. Rheumatologists’ perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey. *BioDrugs*. 2016;30(6):585–592.
54. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibia J, et al. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. In: *mAbs*. Taylor & Francis; 2017. p. 384–391.
55. Adé A, Bourdon O, Bussièrès JF. A survey of pharmacists’ knowledge and views of biosimilars in Quebec and France. In: *Annales pharmaceutiques francaises*. 2017.
56. Messika Liliane. Les biosimilaires, moteur d’innovation [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.mediation-sante.fr/MCS-Livre-Blanc-Biosimilaire.pdf>

57. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, Saeki Y, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):237–245.
58. Holroyd C, Parker L, Bennett S, Zarroug J, Underhill C, Davidson B, et al. Switching to Biosimilar Infliximab: Real-World Data from the Southampton Biologic Therapies Review Service. *Rheumatology*. 1 avr 2016;55:60-1.
59. Scherlinger M, Germain V, Mehsen-Cetre N, Labadie C, Richez C, Schaeveerbeke T. Étude d'efficacité et tolérance de la substitution de l'infliximab princeps par le biosimilaire Inflectra®: résultats issus d'une cohorte prospective de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondyloarthrite au CHU de Bordeaux. *Rev Rhum*. 2016;(83):A99–A100.
60. Yazici Y, Xie L, Ogbomo A, Parenti D, Goyal K, Teeple A. A descriptive analysis of real-world treatment patterns in a Turkish rheumatology population that continued innovator infliximab (Remicade) therapy or switched to biosimilar infliximab. ; 2016 Washington DC, USA: *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl10). sept 2016;(2240). Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/a-descriptive-analysis-of-real-world-treatment-patterns-in-a-turkish-rheumatology-population-that-continued-innovator-infliximab-remicade-therapy-or-switched-to-biosimilar-infliximab/>
61. Gece KB, Lakatos PL. Biologicals and biosimilars in IBD - the road to personalized treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):74–76.
62. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO cohort: a prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):233–243.
63. Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible : a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):297–304.
64. A Balint. NOR-SWITCH, une étude pionnière initiée par le gouvernement norvégien [Internet]. [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.mpsservices.be/index.php/2016/10/28/nor-switch-une-etude-pionniere-initiee-par-le-gouvernement-norvegien-2/>
65. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2304–2316.
66. Celltrion Healthcare : NOR-SWITCH, l'étude indépendante du gouvernement norvégien, soutient le passage de l'infliximab princeps à l'infliximab biosimilaire [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.businesswire.com/news/home/20161019005512/fr/>
67. Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T, Blom M, Arkkila P, Sipponen T. Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2017;1–6.
68. One-year results for biosimilar infliximab switching study in Crohn's disease [Internet]. Hospital Pharmacy Europe. 2017. Disponible sur: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/editors-pick/one-year-results-biosimilar-infliximab-switching-study-crohn%E2%80%99s-disease>

69. Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quaglino P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):736–739.
70. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;annrheumdis–2016.
71. François Boissier. Arrêt d'un biosimilaire de l'infliximab après un switch : un possible effet nocebo ? [Internet]. APMnews. Disponible sur: <http://www.apmnews.com/nostory.php?uid=117626&objet=310616>
72. Tweehuysen L, den Bemt BJ, Ingen IL, Jong AJ, der Laan WH, den Hoogen FH, et al. Subjective Complaints as Main Reason for Biosimilar Discontinuation after Open Label Transitioning from Originator to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2017;
73. Jacobs I, Singh E, Sewell KL, AL-Sabbagh A, Shane LG. Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence.* 26 mai 2016;10:937-48.
74. Hernandez N, Grau B. Analyse thématique du discours: segmentation, structuration, description et représentation. In: 5e colloque international sur le document électronique. 2002. p. 277–285.
75. Negura L. L'analyse de contenu dans l'étude des représentations sociales. *SociologieS.* 2006;
76. Fallery B, Rodhain F. Quatre approches pour l'analyse de données textuelles: lexicale, linguistique, cognitive, thématique. In: XVI ème Conférence de l'Association Internationale de Management Stratégique AIMS. AIMS; 2007.
77. Clarisse Roux-Marson, Xavier Pourrat. Cas des médicaments biosimilaires dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. nov 2016;
78. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient perspectives on biosimilars: a survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohn's Colitis.* 2016;11(1):128–133.
79. American Autoimmune Related Diseases Association (AARDA). Leading Autoimmune Patient Advocacy Group Survey Finds Overwhelming Majority of Patients Lack Understanding of Biosimilar Drugs [Internet]. Newswise. Disponible sur: <https://www.newswise.com/articles/leading-autoimmune-patient-advocacy-group-survey-finds-overwhelming-majority-of-patients-lack-understanding-of-biosimilar-drugs>
80. Suneet Sekhon, Raman Rai, Debbie McClory, Carolyn Whiskin. Patient Perspectives on the Introduction of Subsequent Entry Biologics in Canada;(1507). Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/patient-perspectives-on-the-introduction-of-subsequent-entry-biologics-in-canada/>
81. Médicaments biosimilaires : Développer la confiance dans leur utilisation. In 2016. p. 15.
82. Munos Audrey, Monmousseau Fanny, Evon Juliette. Livre Blanc des 1ers états généraux des biomédicaments. Réunion du 26 novembre 2015 et restitution du 3 mai 2016. Les biosimilaires

dans la société : Comment faudrait - il en parler ? [Internet]. 2016. Disponible sur:
<http://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/Livret-Restitution-EGB.pdf>

83. PLFSS Les moyens de l'action 2018 [Internet]. 09 2017. Disponible sur:
https://www.economie.gouv.fr/files/files/PLF2018/DP_PLFSS_2018.pdf
84. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé [Internet]. JORF n°0022 26 janv 2016. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/AFSX1418355L/jo/texte>

ANNEXES

Annexe 1 :

Tableau répertoriant les 26 études identifiées dans l'article : Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician » (49)

Innovator	Biosimilar	Sponsor study name (trial registration)	Study design (study type ^a)	Indication(s)	Number of patients	Switches/ patient	Follow-up post-switch	Status (predicted completion date)
Infliximab	CT-P13	PLANETRA (NCT01217086)	OL extension to phase III DB RCT (transition, design 1)	RA	302	1	48 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13	PLANETAS (NCT01220518)	OL extension to phase I DB RCT (transition, design 1)	AS	174	1	48 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13	(JepicCTI-142419) Tanaka	OL extension to phase I/II RCT (transition, design 1)	RA	71	1	134 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Database analysis (transition, design 2)	RA	3018	1	Variable	Completed
Infliximab	CT-P13	DANBIO	Registry analysis (transition, design 2)	RA, PsA, AxSpA	792	1	11 months	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	RA, AS, PsA, enteropathic arthritis	56	1	Variable	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	AS, enteropathic arthritis, PsA, undifferentiated SpA	41	1	26 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	RA, SpA, PsA, JRA, chronic reactive arthritis	39	1	Variable	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	Inflammatory arthritis	34	1	n/a	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	RA, AS, PsA	30	1	n/a	Completed
Infliximab	CT-P13	BIO-SWITCH (NTR5279)	Observational OL, phase IV (transition, design 4)	RA, SpA, PsA	192	1	52 weeks	Ongoing (April 2017)
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	CD, UC	143	1	6 months	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center MSP (transition, design 2)	IBD	134	1	16 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Retrospective OL (transition, design 3)	CD, UC	110	1	Variable	Completed
Infliximab	CT-P13		Observational cohort (transition, design 2)	CD, IBD, UC	83	1	16 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	CD	75	1	26 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Prospective (transition, design 2)	CD, UC	74	1	24 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	UC	40	1	26 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Observational OL (transition, design 2)	Pediatric CD and UC	39	1	32 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	CD, UC	25	1	48	Completed

Table 2 (continued)

Innovator	Biosimilar	Sponsor study name (trial registration)	Study design (study type ^b)	Indication(s)	Number of patients	Switches/ patient	Follow-up post-switch	Status (predicted completion date)
Infliximab	CT-P13		Retrospective OL (transition, design 3)	CD, UC	17	1	n/a	Completed
Infliximab	CT-P13		Observational (transition, design 3)	CD, UC	397	n/a	Variable	Ongoing (unknown)
Infliximab	CT-P13		OL, phase 4 (transition, design 3)	CD, FCD, UC	173	1	30 weeks	Ongoing (unknown)
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	PsO	35	1	Variable	Completed
Infliximab	CT-P13	NOR-SWITCH (NCT02148640)	DB RCT, phase 4 (transition, design 4)	RA, SpA, PsA, UC, CD, PsO	481	1	52 weeks	Completed
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	PsA, AS, RA, CD, Behçet's disease	23	1	n/a	Completed
Infliximab	CT-P13	(JepicCTI-142,703)	OL extension to phase IV RCT (transition, design 1)	RA	n/a	1	n/a	Completed
Infliximab	CT-P13	SIMILAR (2015-001954-14)	Phase IV DB RCT, OL extension planned	UC, CD	182	1	30 weeks	Ongoing (August 2016)
Infliximab	CT-P13	(NCT02096861)	DB RCT, phase III (substitution, design 7)	CD	220	n/a	n/a	Ongoing (February 2017)
Infliximab	CT-P13	CONNECT-IBD (NCT02539368)	Observational, phase IV (transition, design 2)	CD, UC	n/a	n/a	n/a	Ongoing (June 2019)
Infliximab	CT-P13	SECURE (2014-004904-31)	OL (no comparator), phase IV (transition, design 2)	RA, UC, CD	n/a	1	16 weeks	Ongoing (March 2016)
Infliximab	SB2	(NCT01936181)	DB RCT, phase III (transition, design 5)	RA	396	1	24 weeks	Completed
Infliximab	Infliximab NK		Single-center (transition, design 3)	UC, CD	20	1	22 weeks	Completed
Infliximab	Unspecified		Retrospective OL (transition, design 2)	IBD	72	1	26 weeks	Completed
Infliximab	Unspecified	(UMIN 000021492)	OL single-center study (transition, design 2)	RA	40	1	n/a	Ongoing (unknown)

Annexe 2

Guide d'entretien :

Profil patients Etude SWITCH Infliximab

- Sexe : Femme Homme
 - Date de naissance :
 - Maladie :
 - Année du diagnostic :
 - Situation professionnelle (profession, retraite, étudiant) :
 - Situation familiale : Célibataire / En couple / Concubinage/Pacsé/Marié / Divorcé
 - Enfants : Oui Non
 - Consommation Tabac : Oui / Ancien / Non
 - Sources d'informations sur la maladie et ses traitements :
 - Médecin généraliste, médecin gastro-entérologue, pharmacien, autres professionnels de santé, HDJ
 - Sites sur Internet, magazines de santé ou de vulgarisation
 - Echanger sur des forums
 - Echanger avec des amis, leur famille
 - Contacter l'association de patients AFA (Association François Aupetit), consulter leur site internet
 - Traitement antérieur pour prise en charge MICI :
 - Autres anti-TNF α avant Remicade[®] : Non Oui si oui combien :
 - Historique des Intolérances, Iatrogénie aux médicaments :
 - Nombre de perfusion de Remicade[®] au moment de l'entretien (schéma : 5 ou 10mg/kg et toutes les 4-6-8 semaines) :
 - Autres traitements associés au Remicade[®] (Imurel[®], corticoïdes, 5 ASA...) :
 - Que pensez- vous du Remicade[®] (efficacité, effets indésirables, confiance) ?
 - Comment vous sentez vous aujourd'hui concernant votre maladie ?
-

- Représentations des médicaments des génériques ?

Vous êtes traités par Remicade® actuellement, un biosimilaire du Remicade® qui se nomme Inflectra® a été mis à disposition des patients depuis 2015.

Toutes les initiations de traitement par infliximab se font maintenant avec ce traitement. Vous avez peut-être déjà eu à côté de vous en HDJ une personne traitée par ce traitement.

- Aviez-vous déjà entendu parler des biosimilaires ? Oui / Non
- Et particulièrement du biosimilaire du Remicade® ? Oui / Non (Inflectra® ou Remsima®)
- Si Oui par quels moyens ? Média (presse, TV, radio) / Internet / Amis / Famille / Professionnels de santé / Patients (HDJ ou Hospitalisation) / Association de patients AFA / Autres :

Si le patient ne sait pas ce qu'est un biosimilaire, voici une proposition d'explication avant de continuer l'enquête :

Un biosimilaire est une copie du médicament de référence. Ce n'est pas un générique, en effet l'efficacité et la tolérance de ce médicament ont été évaluées auprès de patients à la différence des génériques pour lesquels l'équivalence n'est testée qu'auprès de personnes non malades. Comme c'est une copie, le laboratoire n'a pas eu à faire de recherche pour découvrir le médicament et d'études pour trouver la dose, ce qui fait que ce biosimilaire est moins cher que le Remicade®. Le Remicade® coûte pour un flacon de 100mg : 363 euros et l'Inflectra® pour un flacon de 100mg : 260 euros. Même efficacité, même tolérance, même suivi. La seule chose à surveiller serait une réaction « allergique » possible sachant que le Remicade® lui-même est un biosimilaire de lui-même car les procédés de fabrication depuis sa commercialisation ont changés plusieurs fois dans le but de sécuriser et d'améliorer le processus. L'objectif de la mise à disposition des biosimilaires est de proposer des traitements aussi efficaces et bien tolérés mais moins chers dans le cadre de traitement très onéreux pour permettre de traiter le plus grand nombre de patients. Le développement de biosimilaires se fait dans différents champs par exemple la diabétologie (Lantus) mais aussi les maladies auto-immunes, la cancérologie...

Nous réalisons une petite enquête pour savoir si vous **seriez d'accord pour être traité par Inflectra® à la place du Remicade®** si on vous le proposait.

- Qu'en pensez-vous ?
- Aujourd'hui, seriez-vous donc d'accord pour être traité par Inflectra® à la place du Remicade® ?

Oui / Non

- Pour quelles raisons ? (craintes, réticences...) :

* Si vous avez l'impression, la sensation (votre vécu au quotidien) **que l'efficacité de l'infliximab diminue dans le temps** (par exemple avec la réapparition de vos symptômes entre 2 perfusions ...), **signalez-le sans hésiter à votre médecin** car une **optimisation de votre traitement est possible** :

- la **dose** d'infliximab pourra être **doublée** (10mg/kg)

- **l'intervalle entre les perfusions** pourra être **diminué**, par exemple toutes les 6 semaines au lieu de 8 semaines, voire au maximum toutes les 4 semaines

- Soit les **2 options** peuvent être réalisées.

* En cas d'intolérance (réactions allergiques) ou d'inefficacité malgré une optimisation, un autre médicament de la même famille (Anti-TNF alpha) pourra vous être proposé.

Surveillances et Prévention

* **Consultation dermatologique 1X/an** : surveillance de la peau

* **Consultation Dentiste 1X/an**

* **Consultation gynécologique 1X/an** : réalisation d'un frottis vaginal (si vous prenez l'imurel ou le Purinéthol associé à l'infliximab)

* **Faire le point de ses vaccinations :**

- **Vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** (Fièvre jaune, varicelle, ROR..) : si vous avez des projets de voyage, vérifiez avec votre médecin les vaccinations recommandées

- Tous les vaccins inactivés sont autorisés.

Il est recommandé de réaliser les vaccinations contre la **grippe saisonnière** et le **pneumocoque** (Prevenar®, Pneumo 23®) et d'être à jour des vaccinations habituelles

* **Pilule contraceptive**: pensez à en parler à votre médecin afin de vérifier que votre pilule est adaptée à votre maladie.

* **Une grossesse est possible** *mais* il est important d'en parler à votre médecin au moment du projet.

- Si « poussée », celle-ci doit d'abord être contrôlée avant d'envisager une grossesse

- Au moment de la grossesse, un arrêt de l'infliximab entre 22 et 24 semaines d'aménorrhée sera envisagé mais l'infliximab peut être poursuivi pendant toute la grossesse si votre état le nécessite

* **Allaitement**: Passage faible dans le lait d'où allaitement possible sous infliximab

Boite à idées – Questions pour la prochaine consultation :

Recommandations	Effets indésirables	Gestion et prévention
 <p>Ne prenez pas d'autres médicaments, gélules à base de plantes, produits diététiques, produits proposés sur internet..., sans prévenir votre médecin ou votre pharmacien</p> <p>* L'Aspirine et les Anti-inflammatoires (AINS), en comprimés, pommades, crèmes, suppos comme Advil®, ibuprofène, Voltarène®, Ketum® ... sont toxiques pour votre tube digestif + peuvent réveiller et/ou aggraver votre maladie : vous ne devez pas en prendre</p>	<p>Toux persistante, perte de poids, fièvre, malaise, plaies, modifications au niveau de la peau, grains de beauté</p> <p>problèmes dentaires, brûlures en urinant</p>	<p>Prévenez votre médecin si ces symptômes d'infection apparaissent durant ou après le traitement</p>
	<p>Maux tête, vertiges</p>	<p>Contre le mal de tête, le paracétamol, comme l'Effergal®, Doliprane®, peut être utilisé sur une courte période. Si la douleur est trop importante et/ou dure, parlez-en à votre médecin. Pour diminuer les sensations de vertiges, évitez de vous lever trop brusquement lorsque vous changez de position.</p>
	<p>Apparition de boutons sur la peau, démangeaisons, rougeur, sueurs, sécheresse de la peau</p>	<p>Face à ces symptômes, contactez votre médecin.</p>
	<p><i>Pour tout autre signe inhabituel, n'hésitez à contacter votre pharmacien ou votre médecin</i></p>	

- **Double première page du livret:** Définitions pratiques

Biomédicament, biothérapie, médicament biologique

- médicament fabriqué par des organismes vivants comme des bactéries, champignons, cellules végétales
- Différent des médicaments synthétiques comme aspirine produit par synthèse chimique
- Selon les lots, modifications minimales entre les molécules d'infliximab possibles
- Etudes cliniques auprès d'un grand nombre de patients
- bénéfiques pour la santé supérieures aux risques d'effets gênants
- Modalités spécifiques d'administration et de surveillance

Infliximab Biosimilaire

- Copie du premier médicament biologique mis à disposition des patients
- Mêmes modalités et exigences de fabrication
- Modifications minimales entre les molécules d'infliximab possibles
- Etudes cliniques auprès d'un grand nombre de patients
- Même efficacité et même risque d'apparition d'effets gênants
- Mêmes modalités spécifiques d'administration et de surveillance
- Moindre coût

Il peut vous être proposé par votre médecin spécialiste de changer pour un infliximab biosimilaire

N'hésitez pas à échanger avec d'autres patients, vos « voisins » en HDJ, l'AFA ...

Annexe 4

Poster de sensibilisation



Biomédicaments ?

Biosimilaires ?

Tout ce « Bio »...

C'est quoi Docteur ?

Et si je posais la question maintenant !



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Adeline ROCHE

QUE PENSENT LES PATIENTS DE L'INTERCHANGEABILITÉ D'UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE VERS UN BIOSIMILAIRE ?

ENQUÊTE AUPRÈS DE PATIENTS CHRONIQUES TRAITÉS PAR INFLIXIMAB.

RÉSUMÉ : L'introduction des biosimilaires est à la fois un enjeu sanitaire et économique. Ils apparaissent comme une option pouvant permettre de maintenir l'accès des patients à des thérapies innovantes en réduisant les dépenses de santé. L'accord du patient pour envisager une interchangeabilité du biomédicament princeps vers le biosimilaire est incontournable et nécessite la connaissance de son positionnement. Cette enquête avait pour objectif de recueillir l'avis des patients sur une proposition de changement de leur biomédicament habituel pour un biosimilaire afin d'identifier les potentiels freins et leviers à leur adhésion et envisager des actions éducatives accompagnant le changement. Elle a été réalisée en 2016 auprès de 106 patients chroniques traités par infliximab. Les résultats montrent leur manque de connaissances sur la notion de biosimilaire. Après une explication standardisée du biosimilaire, plus de la moitié des patients accepteraient le switch. Les raisons d'un avis positif reposent majoritairement sur un accord de principe suivi de l'argument du gain économique et de la similitude de la molécule. Un tiers des patients refusent le switch du fait principalement d'une posture de statu quo liée à leur fort attachement au princeps suivi d'une crainte de perte d'efficacité. Environ 16% des patients ont une position ambivalente. Ils ont besoin d'être rassurés quant à la tolérance et de s'appuyer sur un avis convainquant d'un médecin spécialiste. Une information claire et transparente au sujet des biothérapies et des biosimilaires semble nécessaire ce qui sous-tend une harmonisation des messages transmis par l'ensemble des professionnels de santé dont le pharmacien.

WHAT DO PATIENTS THINK ABOUT THE INTERCHANGEABILITY OF A BIOLOGIC DRUG TO A BIOSIMILAR?

SURVEY OF CHRONIC PATIENTS TREATED WITH INFLIXIMAB.

The introduction of biosimilars is both an health and economic issue. In this context, biosimilars appear as an option to maintain patients' access to innovative therapies by reducing health expenditure. The agreement of the patient to consider an interchangeability of the original biomedicine to the biosimilar is unavoidable and requires knowledge of its positioning. The purpose of this survey was to gather the opinion of patients on a proposal to change their usual biomedicine for a biosimilar, in order to identify the potential barriers and levers for their acceptance and to consider the educational actions to accompany the change. This survey was conducted in 2016 among 106 chronic patients treated by infliximab. The results show in the first place the lack of knowledge of patients on the notion of biosimilar. After a standardized explanation of biosimilar, more than half of the patients would accept the switch. The reasons for an agreement are mainly based on an agreement in principle followed by the argument of economic gain and the similarity of the molecule. One-third of patients refuse the switch, mainly because of a status quo posture linked to their strong attachment to the original biomedicine followed by a fear of a loss of efficacy. About 16% of patients have an ambivalent position. They need to be reassured about tolerance and rely on a convincing opinion from a convinced medical specialist. Clear and transparent information about biotherapies and biosimilars therefore seems necessary so that patients can confidently adhere to the switch. This underlies a harmonization of the messages transmitted by all health professionals including the pharmacist.

MOTS CLÉS : Biomédicament, biosimilaire, interchangeabilité, infliximab

FILIÈRE : Officine