

**UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE**

ANNEE : 2019

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2019 à Poitiers

par Monsieur Arnaud DE BREDEBEC DE CHATEAUBRIANT
né le 12 mai 1988 à Rennes

**Biosimilaires en rhumatologie : état des lieux des pratiques,
connaissances, et croyances des rhumatologues français.**

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Françoise Debiais

Membres : Madame le Professeur Marie-Christine Perault-Pochat
Monsieur le Docteur Damien Boutin

Directeur de thèse : Madame le Professeur Elisabeth Gervais

Résumé :

Introduction :

Les médicaments biosimilaires constituent une part importante des biothérapies utilisées en rhumatologie. A leur sujet, les sociétés savantes européennes sont unanimes : ils représentent une opportunité thérapeutique et il convient de généraliser le recours à leur prescription le cas échéant. Malgré ces recommandations, le taux de pénétration des biosimilaires en France est encore sous-optimal. L'objet de cette étude est de dresser un état des lieux de la situation rhumatologique française dans ce domaine, et d'identifier les facteurs associés à la prescription des biosimilaires, aussi bien à l'initiation du traitement que lors de la substitution d'un biosimilaire à une biothérapie princeps.

Matériels et méthodes :

L'étude se présente sous la forme d'un auto-questionnaire soumis à un panel de rhumatologues français de tous modes d'exercice. Nous avons émis l'hypothèse que le recours incomplet aux biosimilaires était en partie expliqué par une connaissance incomplète de certaines notions clefs les concernant, ainsi qu'à une certaine défiance à leur égard.

L'auto-questionnaire est structuré en cinq parties distinctes, comportant les données démographiques, les pratiques, les connaissances théoriques, les croyances et confiance, et les perspectives des rhumatologues à l'égard des biosimilaires. A l'issue de l'étude, une analyse descriptive des résultats, suivie d'une recherche des facteurs associés à l'initiation et à la substitution des biosimilaires ont été réalisées.

Résultats :

Cent un rhumatologues ont participé à l'étude, la plupart âgés de moins de 40 ans (47.1%) et exerçant dans les hôpitaux de la région ouest de la France.

Quatre-vingt-douze pour cent des rhumatologues sont en position d'initier les biothérapies ; dans le cadre d'une biothérapie existant à la fois sous forme princeps et sous forme biosimilaire, 78.5% d'entre eux recourent à la forme biosimilaire plus de 90% du temps, et 53.2% d'entre eux y recourent dans 100% des cas.

Concernant la substitution, 30.6% des rhumatologues interrogés ne la réalisent jamais. Parmi les rhumatologues réalisant la substitution, 50.9% d'entre eux le font plus de 75% du temps.

Respectivement 96.5%, 87.1%, et 91.8% des interrogés considèrent les biosimilaires comme étant aussi efficaces, aussi bien tolérés et présentant le même profil d'immunogénicité que leur biothérapie princeps. Soixante-dix pour cent des répondants estiment que les principales raisons de non-maintien sous biosimilaire ne sont pas liées à une moindre efficacité objective.

Conclusion :

Suite à l'essor des biosimilaires ces dernières années, la situation rhumatologique française a fortement évolué comparativement aux études réalisées antérieurement : les rhumatologues interrogés ont dorénavant une bonne connaissance des biosimilaires et les prescrivent en confiance.

De bonnes connaissances théoriques des biosimilaires sont déterminantes dans leur initiation, et ce sont les « croyances » des rhumatologues qui influent le plus sur la réalisation de la substitution.

* * *

Remerciements :

Aux personnes qui m'ont aidé à réaliser cette thèse :

A Madame le Professeur Elisabeth Gervais :

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et pour vos pertinentes remarques le concernant. Votre sens de la synthèse et vos nombreux éclairages sur la structure de la thèse m'ont fait progresser et ont su faire ressortir l'essentiel du superflu. Pour cela je vous suis très reconnaissant.

A Monsieur Rémi Biscueil, informaticien :

Pour votre aide précieuse dans le maniement du logiciel Limesurvey.

A Monsieur Joe de Keizer, statisticien :

Vous vous êtes montré d'une incroyable gentillesse et disponibilité pour répondre à mes questions de statistiques et je vous exprime ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre Ingrand :

Pour m'avoir aiguillé sur les subtilités des tests de Fisher et du Chi-deux.

Aux membres du CRI et de la SRO

Pour m'avoir aidé à diffuser cette thèse.

A **tous les rhumatologues** ayant pris sur leur temps pour répondre à l'étude, sincères remerciements.

Aux membres du jury :

A Madame le Professeur Françoise Debiais :

Recevez mes sincères remerciements pour avoir accepté la présidence de ce jury et pour votre disponibilité pour juger ce travail.

Je vous exprime également toute ma gratitude pour avoir accepté ma demande de droit au changement de pré-choix de spécialité vers la rhumatologie. Votre bienveillance et votre écoute m'ont aidé à prendre mes marques et à progresser tout au long de mon internat.

A Madame le Professeur Marie-Christine Perault-Pochat :

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre gentillesse dans nos échanges par mail, pour votre disponibilité, et pour avoir pris sur votre temps pour juger ce travail, j'espère qu'il vous intéressera.

A Monsieur le Docteur Damien Boutin,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre gentillesse dans nos échanges par mail, votre disponibilité (j'espère que les patients que vous avez décalés ne m'en voudront pas...!) et pour avoir pris sur votre temps pour juger ce travail, j'espère qu'il vous intéressera.

Et enfin aux Docteurs **Nick Riviera, Julius Hibbert, John Zoitberg** et **Helmer Hartman**, qui ont toujours été mes plus grandes sources d'inspiration médicale et sans qui je n'aurais jamais eu la vocation.

* * *

Tables des matières :

I. ABRÉVIATIONS :	6
II. INTRODUCTION	7
A. AVANT-PROPOS :.....	7
B. LES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES :.....	8
1. <i>Définition d'un biomédicament</i> :.....	8
2. <i>Historique</i> :.....	9
3. <i>Méthodes de production</i> :.....	10
4. <i>Biothérapies et rhumatologie</i> :.....	11
C. DES BIOTHÉRAPIES PARTICULIÈRES : LES BIOSIMILAIRES.....	12
1. <i>Définition</i> :.....	12
2. <i>Biosimilaires et princeps, caractéristiques communes</i> :.....	13
3. <i>Biosimilaires et princeps, distinctions</i> :.....	14
4. <i>Biosimilaires et génériques</i> :.....	14
5. <i>Notions clefs</i> :.....	15
D. LES ENJEUX ÉCONOMIQUES.....	25
1. <i>Le marché mondial</i>	25
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES :	27
A. DESCRIPTION DES 3 PROFILS :.....	27
1. <i>Profil 1 : Rhumatologues forts initiateurs (« ≥ 90% »)</i>	28
2. <i>Profil 2A : Rhumatologues substitueurs</i> :.....	28
3. <i>Profil 2B : Rhumatologues substitueurs fréquents (« ≥ 75% »)</i>	28
B. ÉLÉMENTS DE RÉPONSE ASSOCIÉS AUX PROFILS DE PRESCRIPTEURS :.....	28
IV. RÉSULTATS :	29
A. DÉMOGRAPHIE :.....	29
B. PRATIQUES :.....	29
C. CONNAISSANCES THÉORIQUES :.....	30
D. CONFIANCE ET CROYANCES :.....	32
1. <i>Confiance</i> :.....	32
2. <i>Croyances</i> :.....	32
3. <i>Réticences</i> :.....	34
E. PERSPECTIVES :.....	36
F. ÉLÉMENTS DE RÉPONSE ASSOCIÉS À L'APPARTENANCE AUX PROFILS DE PRESCRIPTEURS :.....	37
1. <i>Profil 1 (Initiation de biosimilaires ≥ 90%)</i> :.....	37
2. <i>Profil 2A (Réaliser la substitution)</i> :.....	38
3. <i>Profil 2B : réaliser la substitution ≥ 75% du temps</i>	39
V. DISCUSSION :	40
A. FACTEURS ASSOCIÉS À L'INITIATION DES BIOSIMILAIRES :.....	43
B. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE :.....	44
1. <i>Forces de l'étude</i>	44
2. <i>Limites de l'étude</i> :.....	44
VI. CONCLUSION :	45
VII. BIBLIOGRAPHIE :	46
VIII. TABLE DES ILLUSTRATIONS :	51
IX. ANNEXES :	52
ANNEXE 1 – QUESTIONNAIRE :.....	52
X. SERMENT D'HIPPOCRATE :	59

* * *

I. Abréviations :

Ac : Anticorps

ACR 20 : ACR 20 : American College of Rheumatology « 20 criteria »

AEM : Agence Européenne de Médecine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRI : Club Rhumatisme et Inflammation

CRP : Protéine C Réactive

FDA : Federal Drugs Administration

IBD : Inflammatory Bowel Disease

IL : Interleukine

JAK : Janus Kinase

KFDA : Korean Food and Drugs Administration

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PK : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamie

QCM : Questions à Choix Multiples

QCS : Questions à Choix Simples

MC : Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite Hémorragique

SNMR : Syndicat National des Médecins Rhumatologues

SPA : Spondylarthrite Ankylosante

RP : Rhumatisme Psoriasique

* * *

II. Introduction

A. Avant-propos :

Les biosimilaires sont des médicaments complexes et d'apparition récente. Ils vont être amenés à se développer rapidement et représenteront bientôt une part conséquente de notre arsenal thérapeutique (1), (2). A ce titre, la rhumatologie est une spécialité fortement concernée par l'essor de ces nouvelles molécules, et il sera bientôt incontournable à tout rhumatologue, qu'il soit hospitalier ou libéral, d'en maîtriser l'utilisation dans sa pratique quotidienne. Les enjeux médico-économiques sont réels et d'importantes retombées de santé publique sont à attendre.

Ces nouveaux médicaments sont particuliers pour deux raisons. Premièrement, la nature même de ces thérapeutiques est difficile à appréhender simplement : les biosimilaires sont au croisement de réalités à la fois physico-chimiques, cliniques, et législatives, rendant leur approche délicate au non-initié. Deuxièmement, et c'est une singularité qu'ils partagent avec les médicaments génériques, leur intérêt ne se conçoit que dans une perspective médico-économique. Dans le cas des biosimilaires, le praticien doit en outre composer avec les réticences des patients, ces derniers n'ayant aucun intérêt personnel direct à tirer de la prescription d'un tel médicament, dont l'avantage économique se situe à l'échelon populationnel.

Fort de ces précédentes constatations, il paraît utile de dresser un état des lieux de la situation rhumatologique française en lien avec la problématique des biosimilaires, du point de vue du prescripteur.

Pour ce faire, nous avons choisi de confectionner un auto-questionnaire en ligne adressé aux rhumatologues français, visant à recueillir les données touchant aux pratiques, aux connaissances, à la confiance, et aux croyances que les rhumatologues attachent aux médicaments biosimilaires.

Nous avons par la suite identifié les facteurs associés à l'initiation, à la substitution, et, le cas échéant, à la substitution fréquente des biosimilaires.

Avant de revenir en détail sur l'étude que nous avons menée, nous aborderons le concept de biomédicament, puis détaillerons les différents aspects des médicaments biosimilaires, avant d'évoquer la problématique médico-économique.

B. Les médicaments biologiques :

1. Définition d'un biomédicament :

Selon l'article L5121-1 du code de la santé publique (3) « On entend par **médicament biologique ou biomédicament**, 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. »

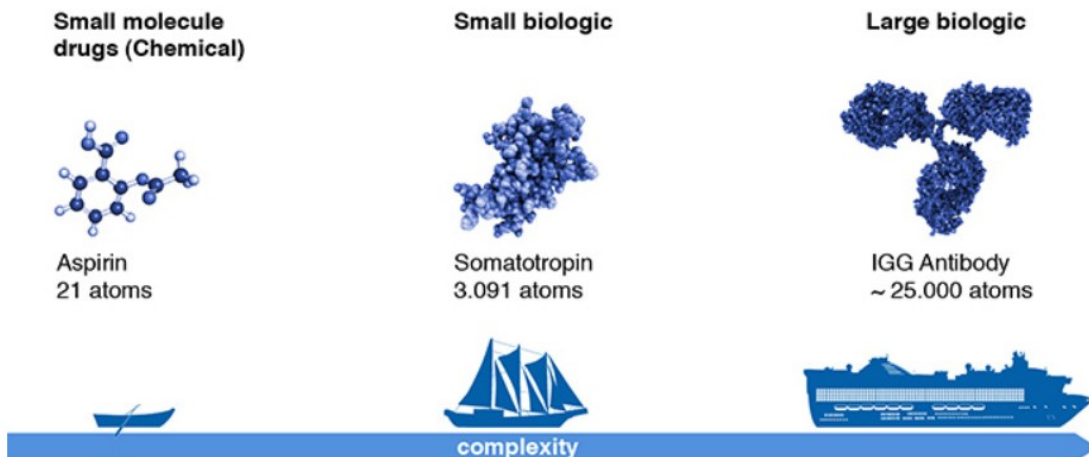
En résumé, un biomédicament est un médicament dont la substance active est produite par le vivant. Celle-ci se présente souvent sous la forme d'une macromolécule, c'est-à-dire une molécule plus complexe que les petites molécules chimiques, et dont la taille peut leur être plus de mille fois supérieure. Ces biomédicaments ne peuvent être administrés que par voie injectable, (sous-cutanée ou intra-veineuse) sous peine d'être dégradés par les enzymes du tube digestif (4).

Les biothérapies sont des molécules biologiques actives, essentiellement regroupées en **deux familles** : (5)

1. Les **protéines thérapeutiques sauf anticorps** : facteurs de croissance cellulaires, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes, etc...
2. Les **anticorps monoclonaux**, c'est-à-dire des anticorps provenant d'un clone cellulaire et reconnaissant de façon spécifique une cible unique.

A titre d'exemple, voici en terme d'échelle un comparatif entre un médicament produit par synthèse chimique et deux biomédicaments de petite et grande tailles (figure 1) :

Figure 1 – Echelles de grandeur entre médicaments (6) :



2. Historique :

L'usage des biomédicaments n'est pas récent (5) :

Dans leur acception au sens originel, c'est-à-dire en ne prenant en compte que le sens de « [...] médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite [...] », ses premiers usages remontent à la Préhistoire, où l'usage des plantes médicinales était déjà connu. Un des exemples les plus anciens que l'on connaisse concerne la momie Ötzi, datée de -3200 avant Jésus-Christ, à côté de laquelle était placé un fourreau en tissu d'orties contenant des champignons, supposés protéger du mal dans l'au-delà par leurs vertus thérapeutiques (7).

Plus tard, les chamans de nombreuses sociétés et les druides dans les sociétés celtiques firent un usage répété des plantes médicinales, certaines toujours utilisées aujourd'hui. Dès l'Antiquité on retrouve des traces de l'opothérapie, technique comprenant l'emploi thérapeutique de cellules d'origine animale provenant de tissus, d'organes, ou de leurs extraits (par exemple, des hormones), en vogue chez plusieurs peuples anciens tels les indiens, les hébreux ou encore les grecs (7). Au Moyen-Age, les médecins de l'époque s'inspirèrent des travaux de Dioscoride (8), pharmacologue et botaniste grec, dont la grande érudition avait donné au monde savant de l'époque une de ses plus importantes sources en matière de pharmacopée.

A la fin du 19^{ème} siècle, la découverte de la sérothérapie ou utilisation thérapeutique de sérum sanguin, conféra à l'allemand Von Behring le prix Nobel 1901 pour le traitement de la diphtérie. Suivirent la mise à jour des anticorps polyclonaux, puis celle des anticorps monoclonaux en 1984 par les scientifiques Kohler et Milstein, qui réussirent progressivement à les synthétiser, initialement sous forme murine, puis chimérique, et finalement sous forme humanisée, et qui fut récompensée du prix Nobel de médecine 1984.

En 1989, le médecin d'origine tchécoslovaque Jan Vilcek, de l'*University Medical College* de New-York, mit au point le 1^{er} anti TNF-alpha, plus tard développé sous le nom de REMICADE® (Infliximab). Les années 1994-2000 témoignent de l'avènement des biothérapies, voyant les premiers essais randomisés des anti-TNF dans la MICI et dans la PR révolutionner leur prise en charge.

En 1997, le Rituximab – un anti CD20 commercialisé sous le nom de MABTHERA® – vit son utilisation dans le lymphome transformer littéralement le pronostic de cette affection, si bien que son usage fut progressivement étendu au groupe des connectivites.

Les années 2000 consacrèrent l'entrée dans l'ère des biosimilaires. Le premier d'entre eux, OMNITROPE®, biosimilaire de GENOTONORM® (médicament à base d'hormones de croissance et principalement utilisé en pédiatrie) fut approuvé par l'UE en 2006. L'oncologie fut l'une des premières spécialités concernées par l'essor de ces nouvelles thérapeutiques : en 2007, BINOCRIT®, biosimilaire d'EPREX® (Epoetin-alpha), puis en 2009, ZARZIO®, biosimilaire du NEUPOGEN® (Filgramstin) virent leur première indications validées dans les anémies et neutropénies en contexte de chimiothérapie.

La rhumatologie assista par la suite à la biosimilarisation de son produit phare le REMICADE® sous la forme d'INFLECTRA® et de REMSIMA® en 2013, puis entre autres, de l'ENBREL® (Etanercept, anti TNF-alpha) sous la forme de BENEPAI® en 2015, puis de l'HUMIRA® (Adalimumab, anti TNF-alpha) sous la forme d'AMGEVITA® en 2017.

De nombreux autres suivirent et des dizaines de médicaments biosimilaires sont aujourd'hui en développement dans le monde.

3. Méthodes de production :

Une biothérapie se développe en quatre étapes successives (5) :

- Explorer les mécanismes moléculaires de la maladie.
- Déceler un processus physiopathologique.
- Identifier une cible clef dans le développement de la maladie.
- Développer la forme thérapeutique la plus adaptée pour agir sur cette cible.

Le développement de biothérapies est donc plus délicat que celui des petites molécules chimiques, facilement standardisables, et toutes rigoureusement identiques.

Dans les années 1980, le génie génétique devient le principal vecteur de production des biothérapies (4), (9), (10), délaissant les biomédicaments issus de sources humaines et animales et dont la production, plus difficile à standardiser, apporte un rendement moindre (7). Les molécules d'intérêt sont dorénavant produites au sein de fermenteurs ou bioréacteurs par des « cellules-usines » génétiquement modifiées, et orientées vers une production d'intérêt. Une lignée cellulaire de référence est sélectionnée et les conditions du milieu de culture soigneusement monitorées, notamment par des systèmes de gestion informatisés.

Un segment d'ADN codant pour la protéine d'intérêt est inséré dans l'ADN d'une cellule vivante, puis le fragment d'ADN est transcrit en un ARN, lui-même traduit en une chaîne peptidique. Cette chaîne acquiert sa conformation tertiaire dans la cellule avant de subir une variété de transformations post-traductionnelles comme la phosphorylation, la méthylation et la glycosylation, lui conférant sa structure quaternaire.

En opposition avec la synthèse chimique, il est impossible en génie génétique d'atteindre une complète uniformité entre chaque lot de biomédicament, du fait de la variabilité inhérente à ce type d'ingénierie cellulaire. En fin de biosynthèse, la protéine d'intérêt est concentrée (étape d'inactivation virale), puis purifiée. Dès lors, l'incorporation des excipients (phase galénique) est organisée pour conserver voire améliorer les propriétés de la protéine thérapeutique, comme par exemple limiter les douleurs lors de l'injection.

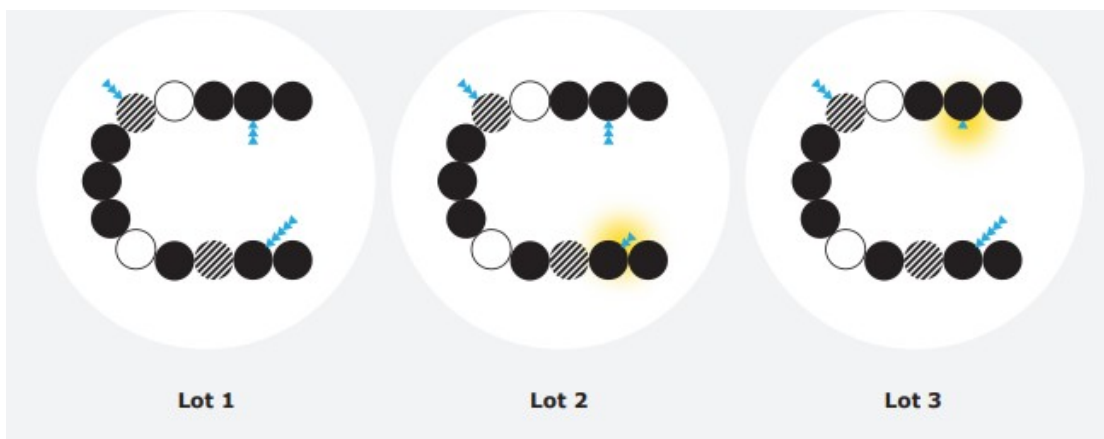
La micro-hétérogénéité entre les différents lots d'un même biomédicament est le corolaire de la variabilité naturelle existant au sein même des organismes vivants à l'origine de la synthèse du biomédicament (le plus souvent les différences concernent des modifications post-traductionnelles, par exemple la glycosylation).

Quoi qu'il en soit, l'activité biologique – principalement liée à la séquence d'acides aminés et à la conformation dans l'espace de la protéine – reste identique (4), (9).

Une procédure de contrôle qualité rigoureuse encadre la fabrication des biomédicaments, garantissant ainsi une homogénéité suffisante entre les lots pour leur assurer une efficacité et une sécurité semblables.

Voici un exemple imagé de la variabilité naturelle pouvant exister entre trois lots d'un même médicament biosimilaire (figure 2) (11) :

Figure 2 – Variabilité naturelle entre 3 lots de biomédicaments :



4. [Biothérapies et rhumatologie](#) :

Les progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des rhumatismes inflammatoires chroniques ont mis en évidence le rôle fondamental des cytokines, notamment pro-inflammatoires (TNF, IL-6, IL-1), et des lymphocytes T et B dans la genèse et l'entretien de ces pathologies (12). Le couplage de ces nouvelles avancées aux approches thérapeutiques permises par la thérapie génique permet de concevoir des médicaments ciblant spécifiquement certaines cytokines ou cellules lymphocytaires, et, plus récemment encore, capables de moduler certaines voies de signalisation intra-cellulaires (exemple, les anti Janus kinase).

Les biothérapies actuellement utilisées dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques peuvent être ainsi schématiquement réparties en trois groupes (13) :

- Les anti-cytokines, comportant les anti TNF-alpha et les anti-interleukines.
- Les agents anti-cellulaires, constitués des anti-lymphocytes B et des anti-lymphocytes T activés.
- Les agents interférant sur les voies de signalisation intra-cellulaires.

Ainsi en 2017 on comptabilisait quatorze biothérapies disponibles :

- Cinq anti TNF-alpha (Infliximab [REMICADE®], INFLECTRA®), Etanercept [ENBREL®], Adalimumab [HUMIRA®], Golimumab [SIMPONI®], Certolizumab [CIMZIA®]).
- Un anti CD20 (Rituximab [RITUXAN®]).
- Un anti IL-6 (Tocilizumab [ROACTEMRA®]).
- Un inhibiteur de l'activation des lymphocytes T (Abatacept, [ORENCIA®]).
- Un anti IL-12 et anti IL-23 (Ustekinumab, [STELARA®]).
- Un anti IL17 inhibiteur (Sekukinumab, [COSENTIX®]).
- Un Jak 1/3 inhibiteur (Tofacitinib, [XELJANZ®]), un Jak 1/2 inhibiteur (Baricitinib, [OLUMIANT®]).
- Un anti IL1 (Anakinra, [KINERET®]).
- Un PDE4 inhibiteur (Apremilast, [OTEZLA®]).

Les biothérapies ainsi produites se présentent sous la forme d'anticorps monoclonaux (chimériques, humanisés ou totalement humains), de protéines de fusion (fusion du fragment Fc d'une immunoglobuline avec un récepteur soluble d'une cytokine ou avec une molécule régulant l'activité d'un type cellulaire) ou encore plus récemment sous la forme d'inhibiteurs de Janus kinase (inhibition de certaines voies de signalisation intracellulaires).

Parmi les premières biothérapies ayant obtenu l'AMM en France on peut citer entre autres, les anti-TNF alpha (Infliximab, 1998 ; Etanercept, 2000 ; Adalimumab, 2003), l'Abatacept (2005), le Rituximab (2006) ou encore le Tocilizumab (2009).

C. Des biothérapies particulières : les biosimilaires.

1. Définition :

Selon l'agence européenne des médicaments (AEM) (11) :

« Un **médicament biosimilaire** est un **médicament biologique** qui présente une **forte ressemblance avec un autre médicament biologique déjà commercialisé** dans l'UE (médicament « princeps », c'est-à-dire le médicament de référence).

Selon l'agence fédérale américaine (FDA), un biosimilaire est un « médicament biologique hautement similaire et sans différences cliniquement significatives avec son princeps [...]. Hautement similaire signifie que l'industriel a analysé de manière extensive la structure et la fonction du princeps et de son biosimilaire, en usant de technologies de pointe. « Des différences mineures entre le biosimilaire et le princeps dans des composants n'influent pas sur l'activité clinique sont considérées comme acceptables après évaluation par la FDA, sous réserve qu'elles soient jugées conformes aux rigoureuses attentes de la FDA dans ce domaine. Un contrôle qualité strict est appliqué aux différents lots des princeps et des biosimilaires afin de garantir une marge de différence acceptable. » (14)

Le brevet détenu par les laboratoires pharmaceutiques sur une biothérapie princeps expire après dix à quinze ans en moyenne, le plus souvent après une douzaine

d'années (15). Comme le procédé de fabrication de la biothérapie princeps est maintenu secret par ses créateurs, le laboratoire développant le biosimilaire doit user de rétro-ingénierie afin de retrouver par lui-même un procédé adéquat pour obtenir un biosimilaire (16).

En effet, compte tenu de la variabilité naturelle de la source biologique, et du procédé de fabrication propre à chaque fabricant, de légères différences peuvent apparaître entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence.

Des contrôles stricts sont toujours en place pendant la fabrication pour veiller à ce que ces légères différences n'influencent pas le mode d'action du médicament ou sa sécurité. Ces différences ne sont donc pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité (11).

Les médicaments biosimilaires étant un sous-groupe des biomédicaments, le reste du procédé de fabrication est identique à celui décrit précédemment.

La grande majorité des biosimilaires concerne des protéines (anticorps monoclonaux, protéines de fusion, hormones, facteurs de croissance) ou encore des polysaccharides (héparines) (9).

2. Biosimilaires et princeps, caractéristiques communes :

En ce qui concerne les caractéristiques communes aux princeps et aux biosimilaires, la première concerne l'exigence d'une **similarité structurale** : ainsi, en règle générale, le biosimilaire doit être produit en utilisant la même lignée cellulaire que la molécule princeps, et ce, afin de minimiser la variabilité de modifications post-traductionnelles (11). Quelle que soit la lignée cellulaire utilisée, la substance active doit être la même, et lorsque celle-ci est une protéine – ce qui constitue la grande majorité des cas – les séquences primaire (séquence d'acides aminés) et tertiaire (structure 3D) doivent être identiques.

Il doit également exister une **similarité** dans les domaines **pharmacocinétique et pharmacodynamique**, exigeant que les paramètres concernés (exemple : taux sanguin de médicament au pic, ou encore taux résiduel) soient dans une fourchette jugée comme comparable. Par ailleurs, les biosimilaires doivent comporter une étude de phase I (sujets sains) dont un des objectifs est de comparer la biodisponibilité du biosimilaire et celle du princeps. Par ailleurs, les posologie et voie d'administration du biosimilaire doivent être les mêmes que celles du princeps.

En dehors des similarités structurale, pharmacocinétique et pharmacodynamique, le biosimilaire doit apporter la preuve d'une **similarité clinique** avec le princeps : celle-ci est assurée par une étude de phase III dans laquelle le biosimilaire doit montrer, **idéalement dans l'indication la plus représentative**, sa **non-infériorité en matière d'efficacité et de tolérance** par rapport au biologique princeps (étude qui n'est pas demandée pour l'obtention de l'AMM pour les génériques) (cf notion d'extrapolation, voir plus bas) (17), (18). Par ailleurs, la marge de variabilité autorisée pour un médicament biosimilaire est la même que celle autorisée entre les lots du médicament princeps.

3. [Biosimilaires et princeps, distinctions :](#)

Au niveau structural, les différences peuvent porter sur les techniques de purification, la formulation (exemple : excipients), la présentation (exemple : poudre pour solution injectable à reconstituer avant injection versus solution injectable prête à l'emploi) ou encore sur le dispositif d'administration (exemple : type de stylo injecteur). Toutes ces différences sont possibles, sous réserve que cela n'ait pas de différences en matière de sécurité ou d'efficacité.

Au niveau clinique, et malgré des propriétés physiques, chimiques et biologiques très proches, la variabilité intrinsèque propre aux médicaments biologiques quels qu'ils soient rend possible de **légères différences** entre princeps et biosimilaire, mais les études cliniques réalisées ne doivent **pas montrer de différences cliniquement significatives en terme de sécurité ou d'efficacité**.

4. [Biosimilaires et génériques :](#)

Un abus de langage, et dont les médecins sont possiblement en partie responsables, consiste à assimiler, par simplification, un biosimilaire à un générique. Or, ces deux termes ne sont pas synonymes. Par ailleurs, la connotation négative dont pâtissent les médicaments génériques n'est pas pour encourager une telle assimilation.

Un générique est souvent une molécule de petite taille, produite par synthèse chimique et dont la variabilité intrinsèque est très faible voire nulle ; son potentiel immunogène est faible, et son administration possible soit par voie entérale, soit par voie parentérale. En dehors de l'obligation légale pour l'industriel d'apporter la **preuve d'une bioéquivalence** commune entre le médicament générique et le médicament de référence, il n'est **pas exigé** que soit réalisé un **essai comparatif de phase III** pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Une fois la bioéquivalence démontrée, toutes les indications approuvées pour le médicament de référence peuvent être autorisées pour le médicament générique.

Comparativement au médicament générique, un médicament biosimilaire est une molécule de grande taille (ratio pouvant aller de un à mille avec un générique), produite par génie biologique, et pouvant exprimer une certaine variabilité intrinsèque ; son potentiel immunogène est élevé, et son administration exclusivement parentérale. L'industriel doit apporter la preuve de sa **biosimilarité**, ce qui est bien plus exigeant que d'apporter la seule preuve de sa bioéquivalence (cf plus bas). Une fois la biosimilarité démontrée, l'extrapolation des données à d'autres indications est possible sous certaines conditions seulement (principe d'extrapolation, cf plus bas).

En termes péculinaires, le développement d'un médicament biosimilaire est en moyenne trois fois plus long (six à neuf ans versus trois ans) et cent fois plus coûteux (de cent à trois cent millions d'euros vs deux à quatre millions d'euros) que de développer un médicament générique (19).

5. Notions clefs :

a) Biosimilarité :

La biosimilarité est démontrée à l'issue d'**études de comparabilité (« Step-wise approach »)** avec le médicament de référence (15).

On peut schématiquement décomposer ce processus en trois étapes, à l'issue desquelles le biosimilaire et le princeps sont évalués selon une **comparaison exhaustive (« totality of evidence »)**.

Ce processus par étapes contient, comparativement au développement d'un médicament standard, moins d'études cliniques et plus d'études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, l'intérêt du biosimilaire résidant dans le bénéfice indirect qu'il tire du recul clinique du médicament princeps.

La procédure de démonstration de la biosimilarité par comparaison exhaustive est très semblable entre l'AEM, la FDA et l'OMS (15).

La **biosimilarité** est conçue pour **exclure des différences de performance clinique** entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence, c'est pourquoi les études de comparabilité ne sont pas les mêmes que celles requises pour un médicament biologique avec une nouvelle substance active. Grâce à la démonstration de la biosimilarité, le médicament biosimilaire bénéficie de l'expérience acquise par le médicament de référence en matière de sécurité et d'efficacité (11).

Trois types d'études sont réalisés successivement (11) (figure 3) :

Étape 1 – Études comparatives de la qualité pharmaceutique :

Les études sont réalisées in vitro et permettent d'établir les liens entre la structure de la protéine et sa fonction biologique. C'est à l'issue de celles-ci que sont déterminées les différences mineures entre princeps et biosimilaires et qui pourraient avoir un impact clinique.

Les étapes 2 et 3 visent à s'assurer que ces différences n'auront pas incidence sur la sécurité et l'efficacité du médicament.

Étape 2 – Études non cliniques comparatives :

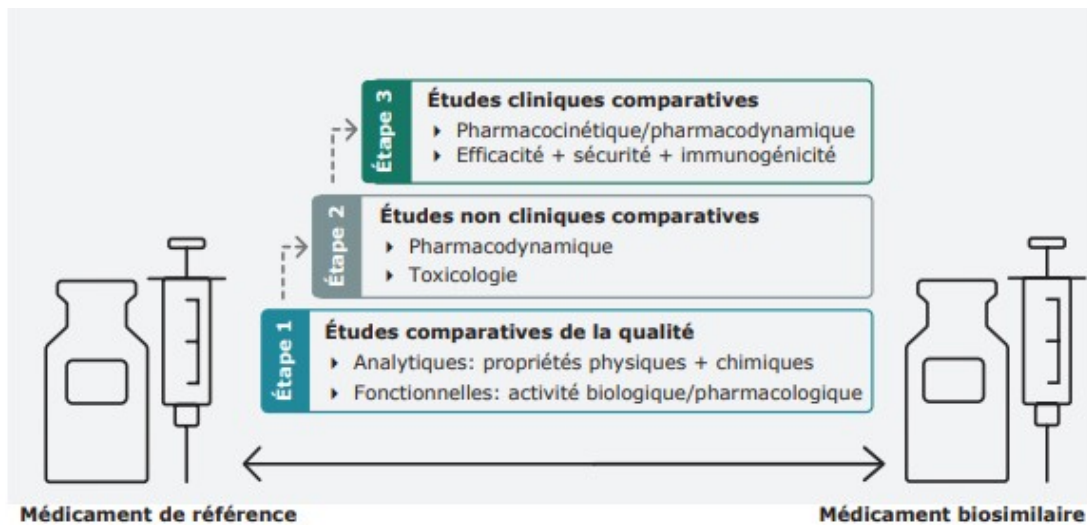
En Europe, cette étape correspond à la réalisation d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques in vitro (activation ou inhibition de cibles physiologiques) ou in vivo s'il n'existe aucun modèle in vitro approprié ; aux Etats-Unis, la FDA requiert que soit réalisée au moins une étude pharmacodynamique non clinique in vivo (15).

Étape 3 – Études cliniques comparatives (« Etudes cliniques d'équivalence ») :

En général les autorités réglementaires exigent que soit réalisée au moins une étude pharmacodynamique et pharmacocinétique sur une population humaine, dont les caractéristiques sont à déterminer selon les données issues des études comparatives de la qualité pharmaceutique et les études non cliniques comparatives ; ce sont souvent des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui sont utilisés comme étalons de comparaison, avec la définition préalable d'une marge de similarité (comportant par exemple une valeur

maximale pouvant correspondre à un seuil de toxicité et une valeur minimale pouvant correspondre à un seuil d'efficacité) (10), (20).

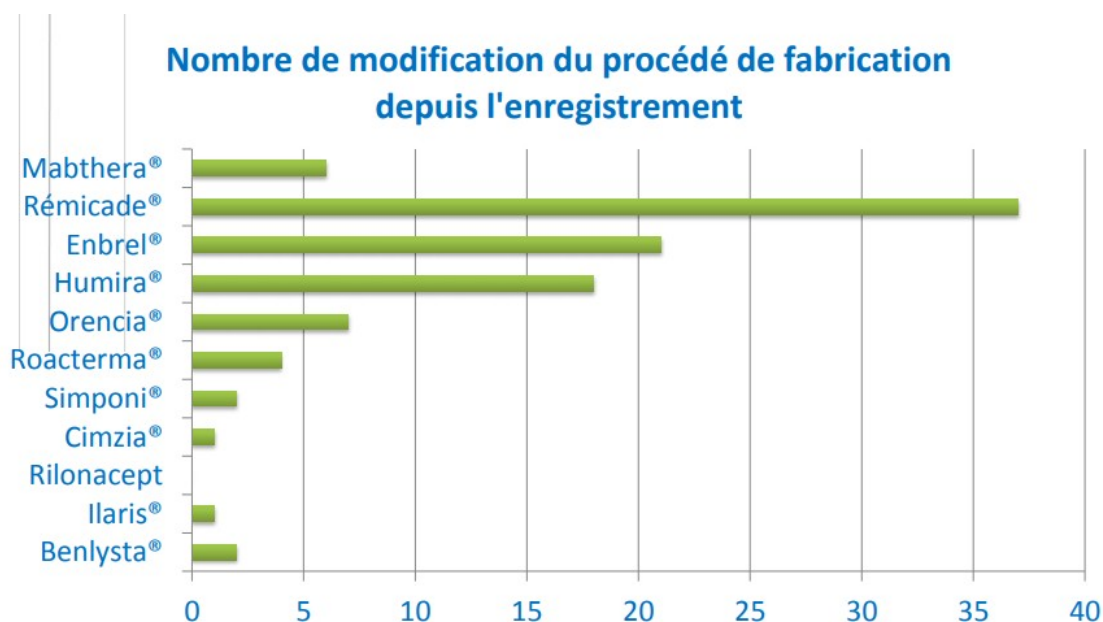
Figure 3 – Processus de comparabilité en 3 étapes :



La comparabilité est un principe qui a fait ses preuves et qui bénéficie de plusieurs dizaines d'années de recul (11), (18). Cette procédure de validation légale de la biosimilarité n'est pas intuitive, et elle contribue à la levée de boucliers que suscite parfois le développement des médicaments biosimilaires.

Il est toutefois intéressant de noter que certains médicaments princeps ont changé de formulation parfois des dizaines de fois sans qu'aucune étude clinique d'équivalence ne vienne confirmer l'absence de modification des propriétés thérapeutiques de la molécule (figure 4). C'est le cas de REMICADE® qui changea plus de cinquante fois de formulation, d'ENBREL®, vingt et une fois ou encore d'HUMIRA®, dix-huit fois (21). Ainsi Mehr et Zimmermann de se demander, non sans ironie, si les biothérapies princeps administrées de nos jours ne sont pas des biosimilaires de leur version initiale (22).

Figure 4 – Nombre de modifications du procédé de fabrication depuis l'enregistrement (23) :



A ce titre, la législation européenne établit que « toute modification du procédé de fabrication du biomédicament doit être approuvée par les autorités réglementaires. L'ampleur des études de comparabilité requises à la suite d'une modification du procédé de fabrication d'un médicament biologique dépendra de l'effet attendu de la modification sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (11) ». En pratique il est rare que les modifications de formule soient jugées si importantes qu'elles nécessitent la réalisation d'essais cliniques de biosimilarité, les données analytiques et fonctionnelles étant habituellement jugées comme suffisantes.

b) Extrapolation :

L'extrapolation est un principe complexe et non intuitif, par lequel un **biosimilaire** peut obtenir l'**AMM pour toutes les indications du princeps** en étant évalué par un essai clinique de phase III dans **une seule des indications du princeps considérée comme représentative** (11).

En d'autres termes, si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée **sous certaines conditions**.

Toutefois il serait erroné de considérer l'extrapolation acquise de facto : en effet plusieurs critères d'extrapolation sont retenus par les instances législatives. L'AEM en reconnaît cinq, parmi lesquels (11) :

- Le mécanisme d'action :

« Le mécanisme d'action de la substance active doit dépendre du ou des mêmes récepteurs pour l'indication initiale et l'indication extrapolée. Si le mécanisme d'action de la substance active est complexe et fait intervenir de multiples récepteurs ou sites de liaison (comme c'est souvent le cas pour les anticorps monoclonaux), il peut s'avérer difficile de définir la contribution de chacun des récepteurs ou sites de liaison pour chaque indication. Dans ce cas, des **études supplémentaires** (non cliniques ou cliniques) seront nécessaires pour prouver que le médicament biosimilaire et le médicament de référence se comporteront de la même manière pour l'indication extrapolée. »

- Population de l'étude visée :

« Des études exhaustives de comparabilité doivent montrer que le médicament biosimilaire présente une forte similarité avec le médicament de référence (au moyen de données relatives à la sécurité, à l'efficacité et à l'immunogénicité) pour une indication clef chez une population dans laquelle d'éventuelles différences en matière de performance clinique peuvent être détectées. »

- Extrapolation dans différents contextes cliniques :

« Les données concernant une indication donnée (par exemple la polyarthrite rhumatoïde) peuvent ne pas être directement applicables du point de vue de la sécurité et de l'efficacité à une indication relevant d'un autre domaine thérapeutique pour laquelle le mode d'action, la posologie ou la pharmacocinétique peuvent être différents (par exemple la gastro-entérologie ou

la dermatologie). Dans ce cas, des études supplémentaires peuvent être nécessaires. »

- Extrapolation des données de sécurité :

« Les données de sécurité ne peuvent être extrapolées qu'après l'établissement d'un profil de sécurité comparable pour le médicament biosimilaire pour une indication thérapeutique. Si la comparabilité est démontrée au niveau structurel, fonctionnel, pharmacocinétique et pharmacodynamique, et que l'efficacité est comparable, alors, les effets indésirables liés à l'action pharmacologique du médicament biosimilaire devraient être les mêmes et se produire à des fréquences similaires. »

- Extrapolation des données d'immunogénicité :

« L'extrapolation des données d'immunogénicité n'est pas automatique, car elle requiert toujours une justification. Cela s'explique par le fait que l'immunogénicité ne dépend pas uniquement de caractéristiques liées au produit. Il convient également de prendre en considération des facteurs liés aux patients (âge, statut immunitaire), aux maladies (pathologies associées, traitements concomitants) ou au traitement (voie d'administration, durée de l'exposition). »

L'extrapolation est sous-tendue par le principe scientifique de la « comparaison exhaustive » déjà évoqué précédemment (c'est-à-dire qu'elle est basée sur l'ensemble des données physico-chimiques, analytiques, de pharmacocinétique et pharmacodynamie, et qu'elle bénéficie du recul clinique du produit de référence). Ainsi **l'extrapolation de données à d'autres indications est toujours étayée par de robustes études** physico-chimiques et in vitro afin d'évaluer tous les mécanismes d'action possible.

En conséquence, le **nombre d'études cliniques** nécessaires pour l'obtention de l'AMM par le biosimilaire **est moindre** par rapport au princeps (15).

C'est ce principe qui permet indirectement la commercialisation des biosimilaires à un **coût réduit** par rapport au princeps.

La notion d'extrapolation est centrale à la compréhension de la problématique soulevée par les biosimilaires. Il est intéressant de noter qu'elle n'est pas nouvelle et qu'elle a déjà concerné des problématiques non liées à celle des biosimilaires. Par le passé, son application avait déjà suscité le débat (24) :

Citons l'exemple de l'ENBREL®, initialement prescrit à la posologie de 25mg/semaine dans la polyarthrite rhumatoïde.

Pour des raisons de commodité, et étayé par des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui laissaient supposer une équivalence du profil d'efficacité/sécurité de l'ENBREL® prescrit à la dose de 50mg toutes les deux semaines en comparaison à la dose initialement autorisée de 25mg par semaine, le laboratoire IMMUNEX, alors en charge de l'ENBREL, proposa en 2005 de réaliser une étude visant à corroborer ce nouveau schéma posologique.

Il conçut un modèle de comparabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) sur une population cible de PR, puis conçut deux études axées sur la détection d'effets indésirables et une étude d'une durée de quatre mois comparant le nouveau dosage d'ENBREL® (50mg toutes les deux semaines) à un placebo, avec

possibilité pour le bras placebo de passer sur le bras ENBREL® 25mg par semaine après huit semaines.

Cette étude fut concluante et il en découla deux conséquences : non seulement la FDA autorisa la nouvelle posologie de l'ENBREL® à s'appliquer aux patients atteints de PR, mais elle autorisa également l'extrapolation de l'indication aux patients atteints d'arthrite juvénile, sans qu'aucune étude clinique de phase III ne soit nécessaire ; la FDA conditionna seulement son approbation à la réalisation d'une étude de comparabilité PK/PD sur une population atteinte d'arthrite juvénile. Celle-ci s'avéra concluante et l'extrapolation fut acceptée, autorisant de fait aussi bien la posologie antérieurement validée de 0.4mg/kg par semaine que la nouvelle posologie de 0.8mg/kg toutes les deux semaines.

La FDA autorisa par la suite l'extrapolation de ce schéma posologique aux patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP) et de spondylarthrite ankylosante (SPA).

Un autre exemple notable concerne celui des sociétés savantes de gastro-entérologie en lien avec le biosimilaire CT-P13 (REMSIMA®) de l'INFLIXIMAB® (25). Ces dernières émirent initialement de sérieuses réserves quant à l'extrapolation de l'indication du CT-P13 de la polyarthrite rhumatoïde à la maladie de Crohn (MC) ou à la rectocolite hémorragique (RCH), arguant du fait que plusieurs obstacles notables s'y opposaient. Rappelons le contexte : en juillet 2012, la Korea Food and Drugs Administration (KFDA) donna l'AMM au biosimilaire CT-P13 dans cinq indications distinctes (SPA, RP, Psoriasis en plaque, MC, RCH) après que celui-ci eut démontré son équivalence à l'INFLIXIMAB® dans la polyarthrite rhumatoïde par une étude de phase III, contrôlée, en double aveugle, multicentrique, sur une population internationale, portant sur environ six cent patients et appelée « PLANETRA study » (26). Un an plus tard l'agence européenne des médicaments faisait de même.

Cette décision provoqua une levée de boucliers de la part des sociétés savantes de gastro-entérologie telles que la société d'experts de l'*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) qui prétextait que l'extrapolation des indications entre spécialités était chose délicate. Leur argumentaire reposait sur trois points :

Premier point : la population testée pour comparer le CT-P13 à l'INFLIXIMAB® n'est pas un modèle clinique pertinent en terme d'**efficacité** pour légitimer une extrapolation.

En effet, des six indications évoquées plus haut, l'efficacité relative de l'INFLIXIMAB® dans la PR comparée un placebo est celle qui est la plus faible, à savoir l'INFLIXIMAB dans la polyarthrite rhumatoïde présente une réponse relative ACR 20 (critère rhumatologique exigeant une amélioration de 20% dans le nombre d'articulations gonflées et le nombre d'articulations douloureuses) de seulement 25% par rapport au placebo, tandis que dans la MC, l'INFLIXIMAB présente une réponse différentielle avec le placebo de 65%.

A ce titre, si la population testée est celle de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, alors il est plus facile de prouver la non-infériorité du biosimilaire en comparaison de l'INFLIXIMAB dans cette population en particulier, car la différence d'efficacité relative entre l'INFLIXIMAB et le placebo est faible (25%). En revanche, la différence d'efficacité entre l'INFLIXIMAB et le placebo dans la MC étant importante

(65%), il est comparativement plus difficile de prouver la non-infériorité du biosimilaire par rapport à l'INFLIXIMAB dans cette indication.

Dans cet exemple d'une population atteinte de PR, l'INFLIXIMAB présente le différentiel d'efficacité le plus faible avec le placebo. En conséquence, les études réalisées sur une telle population sont sûrement les plus à même de conclure à tort à une efficacité patente dans la totalité des six indications.

Second point : le mécanisme d'action des anti TNF-alpha est multifactoriel et n'a été que partiellement élucidé à ce jour.

Ainsi l'Infliximab et l'Etanercept sont tous deux des anti TNF-alpha, mais ce mécanisme d'action, bien que commun, n'aboutit pas aux mêmes effets dans la MC et dans la PR puisque l'Etanercept n'est pas efficace dans la première mais l'est dans la seconde.

D'autre part et pour un même anti TNF-alpha, l'effet induit peut différer d'une pathologie à une autre : ainsi dans la MC l'Infliximab a-t-il montré qu'il induisait une apoptose des cellules inflammatoires de l'intestin, tandis que l'apoptose des cellules inflammatoires synoviales n'est pas retrouvée dans la PR (27).

Par ailleurs, Tilg a montré que dans la PR, l'Infliximab est suspecté d'agir sur les récepteurs solubles et transmembranaires du TNF alpha, à l'inverse de la MC où l'action de l'Infliximab ne s'effectuerait que sur les récepteurs transmembranaires ainsi que sur le Fc-gamma récepteur (28).

Troisième point : la population testée dans l'étude (PR) n'est pas la plus pertinente dans l'étude de l'**immunogénicité** induite par le médicament.

En effet et concernant le profil d'immunogénicité, les agences de régulations (AEM, FDA etc...) exigent que la population testée pour l'extrapolation soit celle qui prédispose le plus au risque de développer une immunogénicité, permettant dès lors la plus grande sensibilité dans la détection d'une réaction immunologique si tant est qu'elle existe (29).

« Une population qui verrait son immunogénicité diminuée de quelque manière que ce soit ne pourrait pas servir de population de base pour une éventuelle extrapolation (30) ». A ce titre, l'immunogénicité développée dans une population atteinte de MC et traitée par Infliximab pouvait atteindre 61% (31), tandis que l'immunogénicité dans la PR avoisinait les 10% et souvent à des titres peu élevés (32).

Il a été suggéré que cette faible immunogénicité soit expliquée par le rôle immunosuppresseur du Méthotrexate, co-administré pour ce rôle précis dans les populations atteintes de PR (33).

Ces réserves légitimes méritaient l'attention des autorités de santé, et l'extrapolation du biosimilaire CT-P13 fut un temps suspendue dans les indications de nature gastro-entérologique. Une étude comparant l'Infliximab au CT-P13 fut par la suite diligentée par les sociétés savantes de gastro-entérologie ; cette dernière s'avéra concluante et prouva de fait l'efficacité et la sécurité du CT-P13 dans la MC et la RCH, et permit l'extension de l'AMM du CT-P13 dans ces deux indications.

La problématique de l'extrapolation est complexe et protéiforme, dans le sens où elle fait appel à de multiples notions techniques que seul un public averti peut

appréhender sereinement. A l'inverse, on conçoit aisément qu'un non-initié puisse aborder sinon avec défiance, mais avec une certaine circonspection, une telle problématique dont les conséquences sont au cœur de la légitimité même des biosimilaires, et par là même de leur acceptation par leurs prescripteurs.

c) Immunogénicité :

Plus que d'autres médicaments, les protéines thérapeutiques et de ce fait la plupart des biomédicaments sont à risque immunogène. Si ces risques ont été réduits par l'humanisation des anticorps thérapeutiques (suffixe « zumab »), l'absence de réponse immunitaire ne peut être entièrement (34) Malheureusement les modèles animaux sont insuffisants pour prévoir la réponse immunitaire produite chez l'homme (35).

L'immunogénicité présente ainsi deux risques :

- Au minimum la réaction immunitaire induite peut entraîner une réduction de l'efficacité du médicament (36).
- Dans les cas plus graves, mais heureusement plus rares, la réaction immunitaire peut entraîner une anaphylaxie ou une hypersensibilité retardée.

L'immunogénicité est systématiquement étudiée pour les médicaments biologiques. La première étape consiste en des études analytiques évaluant le potentiel d'immunogénicité, très souvent complétées par des études cliniques (par exemple : étude des effets indésirables cliniques, dosage du taux d'anticorps thérapeutiques sanguins à plusieurs étapes de l'administration du produit, etc...) (37).

Les facteurs impactant l'immunogénicité sont nombreux et se déclinent dans trois catégories principales (11) :

- Les caractéristiques du produit (par exemple, si les conditions de stockage ou de transport sont incorrectes, des modifications de la structure de la protéine peuvent se produire, telle la formation d'agrégats).
- Des facteurs liés au traitement (par exemple, les risques peuvent varier selon que l'administration se fait par voie sous-cutanée ou intraveineuse, ou selon que le traitement est administré de manière continue ou intermittente).
- Des facteurs liés au patient ou à la maladie (par exemple l'âge, le statut génétique ou immunitaire, ou encore les traitements concomitants).

L'immunogénicité des biosimilaires a soulevé de nombreuses interrogations (38) car même de légères modifications de la microarchitecture sont à même de changer le potentiel immunogène de la molécule (39). L'agence européenne des médicaments a mis en exergue que des modifications de l'immunogénicité in vitro ne sont pas un facteur prédictif fiable de l'apparition de manifestations cliniques d'immunogénicité, raison pour laquelle des études cliniques d'immunogénicité sont quasiment toujours effectuées (30). Fort heureusement l'expérience montre qu'une réponse immunitaire nocive est peu probable après une modification du procédé de fabrication d'un médicament biologique. L'agence européenne des médicaments considère également le risque d'apparition de graves effets indésirables immunologiques comme improbable (40). Un suivi de pharmacovigilance est d'ailleurs toujours effectué une fois le médicament mis sur le marché.

d) La substitution (« switch ») :

La substitution était initialement associée aux médicaments génériques. Il s'agissait alors pour le pharmacien de remplacer un médicament originel par son générique. Cette pratique, remise en cause à ses débuts, a fini par s'imposer pour ne plus porter à débat actuellement. Dans le cadre des biosimilaires, elle peut signifier deux choses :

- Stricto sensu, il s'agit pour le pharmacien de pouvoir substituer un médicament biosimilaire à un médicament biologique princeps, sans en référer au prescripteur.
- Dans l'acception en cours dans le milieu rhumatologique, la substitution équivaut au remplacement par le prescripteur d'un médicament princeps par un médicament biosimilaire, et vice-versa.

Cette question a très longtemps divisé au sein du milieu médical et a fait l'objet de nombreuses publications (41). L'AEM précise que ces deux situations sont régies à l'échelon national par chaque état membre.

En ces temps de rigueur budgétaire, la problématique médico-économique s'avère plus prégnante qu'autrefois, et les médecins, dont la formation médicale actuelle laisse peu de place aux considérations de la sorte, y sont de plus en plus confrontés. A ce titre, la question de la substitution est délicate car elle place le médecin dans une position inhabituelle : il s'agit sinon de contraindre, mais de *convaincre*, un patient traité par un médicament de haute technicité pour une affection souvent invalidante, mais dont l'état est équilibré, qu'il est souhaitable – non pas pour lui mais pour la communauté – qu'il accepte que soit substitué à ce médicament bien connu, un médicament affublé d'un nom barbare (« biosimilaire ») et dont la terminologie même n'est pas sans lui évoquer, confusément certes mais tout de même, un ersatz de thérapeutique. Un médicament 30% moins cher et qui serait tout aussi efficace? Voilà qui n'est pas sans rappeler quelque chose... Ne serait-ce finalement pas l'équivalent d'un générique de la biothérapie? D'ailleurs tous les forums en ligne en font état, ils ne sont pas si semblables qu'ils veulent bien le laisser entendre car de nombreux patients parfaitement équilibrés auparavant semblent développer une kyrielle d'effets indésirables étranges auxquels les médecins accordent peu de crédit... Non vraiment docteur, merci de la proposition, mais l'ancien traitement me convient bien.

Ce cheminement facétieux est caricatural, mais il illustre bien les obstacles auxquels le praticien est confronté lors d'une telle situation. Mais ce n'est pas tout : pour être entièrement exhaustif (et complexifier par là même encore davantage l'équation actuelle) il faudrait ajouter aux réticences du patient celles du médecin, qui, sans éclairage préalable ou connaissances en la matière, pourrait légitimement questionner le bien-fondé d'une telle pratique.

Avant d'être définitivement entérinée, la question de la substitution a été étudiée au cours de nombreuses études comparatives. Ainsi, les pays nordiques, souvent cités en exemple pour leur sens civique, sont les premiers à avoir étudié les conséquences de la substitution sur de larges cohortes.

A ce titre, l'étude NOR-SWITCH (42) est la première du genre à avoir étudié à grande échelle la substitution d'un princeps à un biosimilaire. Cette étude, dont le

financement a été entièrement assuré par l'équivalent norvégien du ministère de la santé, consistait à comparer les efficacité, sureté et immunogénicité du REMICADE®, princeps de l'Infliximab, à celles de son biosimilaire CT-P13 au sein d'une étude de non-infériorité (marge autorisée de 15% de différence), randomisée, de phase IV, multicentrique (40 centres norvégiens), en double aveugle, chez un panel de patients atteints des six affections pour lesquelles l'Infliximab est indiqué (PR, SPA, RP, MC, RCH, Psoriasis cutané en plaque) sur une durée de cinquante-deux semaines. Près de cinq cents patients furent inclus dans l'étude et celle-ci s'avéra un franc succès, permettant d'affirmer la non-infériorité du biosimilaire CT-P13 par rapport au princeps REMICADE®. Il est important de relever que la non-infériorité fut prouvée sur une population comportant un ensemble de patients atteints des six pathologies sus-citées, sans qu'une analyse par catégories fut réalisée, car non prévue dans le protocole initial de l'étude.

Une autre étude phare dans le domaine de la substitution concerne l'étude PLANETRA (26). Cette étude multicentrique et internationale, axée sur une population randomisée de patients atteints de PR, visait à comparer sur cinquante-quatre semaines les patients ayant réalisé la substitution par le biosimilaire CT-P13 à un bras contrôle composé de patients restés sous REMICADE®. L'étude conclut à la non infériorité du biosimilaire dans tous les domaines étudiés, à savoir les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, l'efficacité, les effets indésirables et l'immunogénicité.

Une autre expérience notable concerne la substitution « obligatoire » à l'échelon national au Danemark de l'Infliximab au biosimilaire CT-P13 (43), réalisée à partir du 1^{er} janvier 2016 et dont les patients furent suivis jusqu'à 1 an.

Cette substitution, particulière car imposée, se fit à grande échelle sur la quasi-totalité des patients atteints de rhumatisme inflammatoire au Danemark : en effet le registre national « DANBIO » regroupe l'ensemble des patients danois atteints d'un rhumatisme inflammatoire articulaire de type PR, SPA, ou RP, soit au total huit cent deux patients en 2016.

Dans cette expérience étaient comparées les activités du rhumatisme trois mois avant et trois mois après la substitution. Les taux de maintien sous médicaments biosimilaire et princeps étaient également consignés. En ce qui concerne l'activité de la maladie et la survenue d'effets indésirables, les résultats furent éloquentes : la non infériorité du CT-P13 par rapport au princeps fut catégoriquement établie. Quant au maintien sous traitement, il fut légèrement moindre sous biosimilaire en comparaison à une cohorte historique utilisée comme bras contrôle et définie arbitrairement comme la cohorte de patients inscrits dans le registre DANBIO du 1^{er} janvier 2014 au 1^{er} janvier 2015 (maintien sous traitement de 83.4% et 86.8% respectivement, $p = 0.03$). Cette différence de maintien fut mise sur le compte d'un effet nocebo (cf plus bas).

De plus récentes études visant à étudier les substitutions répétées commencent à voir le jour ; ainsi une étude suédoise (44) s'est proposée de comparer sur vingt-quatre mois les taux de maintien sous traitement entre l'ENBREL® et l'un de ses biosimilaires, le SB4, en comparant un bras comportant deux substitutions successives (l'une de l'ENBREL® au SB4 à M0 puis une resubstitution du SB4 à l'ENBREL® à M18) à un bras resté sous ENBREL® seul. Les conclusions de cette étude sont rassurantes en démontrant que les substitutions répétées ne portent ni

atteinte au taux de maintien sous traitement biosimilaire, ni à l'efficacité ou à la sécurité du traitement.

Une méta-analyse récente (41) regroupant près d'une centaine d'études de substitution vient définitivement corroborer l'affirmation selon laquelle la substitution d'un biosimilaire à son princeps n'est pas source de différences significatives dans les domaines de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité lorsque sont comparées une population restée sous princeps et une population substituée par son biosimilaire.

e) L'interchangeabilité :

L'interchangeabilité est définie comme l'autorisation de la substitution d'un princeps à un biosimilaire, d'un biosimilaire à un princeps, et de deux biosimilaires d'un même princeps entre eux. Elle implique qu'un pharmacien puisse légalement et librement substituer deux médicaments définis comme interchangeables sans en référer expressément au prescripteur.

A ce jour, l'AEM ne s'est pas prononcé sur le sujet de l'interchangeabilité et laisse les états membres libres dans ce domaine. La FDA quant à elle n'a pas autorisé l'interchangeabilité à ce jour.

f) L'effet nocebo :

L'effet nocebo est défini comme « l'induction ou la majoration de symptômes sous la dépendance du système nerveux, dans les suites, soit d'une relation avec un tiers, soit de la prise d'un traitement » (45).

De nombreuses études de substitution (42), (43), (46) ont mis en évidence un phénomène commun : alors qu'il n'était jamais constaté de différences significatives sur le plan des paramètres objectifs (CRP, nombre d'articulations gonflées etc...) entre les populations substituées et les populations maintenues sous traitement princeps, le taux de maintien sous traitement était souvent légèrement moins bon dans les bras substitués. En revanche, les plaintes évoquées étaient très souvent de nature subjective (myalgies, prurit, fatigue, arthralgies etc...). Cette constatation a permis de suggérer qu'un effet nocebo puisse être à l'origine de ces moins bons taux de maintien (47), si bien qu'à l'heure actuelle on estime que 10 à 15% des patients sous biosimilaire sont concernés par l'effet nocebo (48). De nombreux facteurs prédictifs de sa survenue ont été identifiés, parmi lesquels un âge élevé, une longue période sous traitement princeps, une mauvaise opinion des médicaments génériques et l'absence d'information claire donnée au patient (49). Il n'est pas inutile de relever que l'attitude du prescripteur, notamment dans sa communication non verbale, est un facteur prédictif notable de l'induction ou non d'un effet nocebo, comme l'ont justement illustré certaines études (50), (51).

Pour clore le chapitre sur les biosimilaires, on peut citer l'article publié dans *Annals of Rheumatic diseases* et intitulé « Recommandations basées sur un consensus pour l'usage des biosimilaires dans les affections rhumatologiques » (52), publié par un panel de vingt-cinq experts européens, constitué de rhumatologues, gastro-entérologues, dermatologues et pharmacologues, et réunis en congrès à Vienne en 2016 pour statuer sur la question des biosimilaires.

Parmi leurs recommandations, il est entre autres établi que :

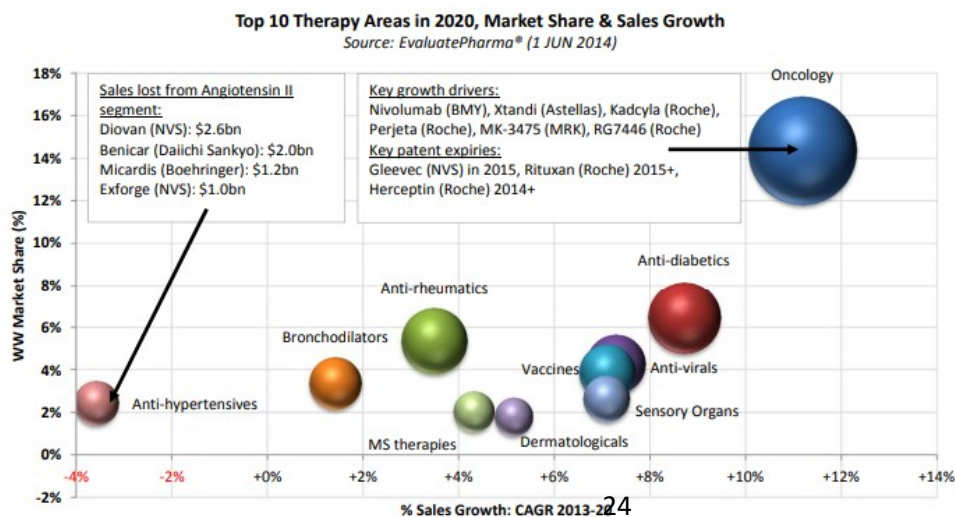
- « Un biosimilaire n'est **ni meilleur ni pire que son médicament princeps en matière d'efficacité**, et n'est **pas inférieur à son princeps en matière de sécurité.** »
- « Les biosimilaires doivent amener à une **baisse des coûts de traitements** et permettre un accès à un traitement optimal pour tout patient. »
- « Comme les biosimilaires sont équivalents à leur princeps tant dans leurs caractéristiques physico-chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que dans leurs caractéristiques fonctionnelles, **l'extrapolation d'une indication à toutes les indications du princeps est possible.** »
- « Les données actuelles de la science indiquent **qu'une substitution unique d'un princeps à l'un de ses biosimilaires est sûre et efficace.** Il n'y pas de substratum scientifique à penser qu'une substitution entre biosimilaires du même princeps en serait différemment, mais la perspective du patient doit être prise en compte. »
- « Des substitutions multiples entre biosimilaires et princeps devraient faire l'objet d'évaluations complémentaires ».
- « Aucune substitution ne devrait être réalisée sans l'information du patient ou du prescripteur ».

D. Les enjeux économiques.

1. Le marché mondial

Au sein du marché mondial des médicaments, les médicaments à visée rhumatologiques se classent en troisième position en terme de poids économique, derrière les médicaments à visée oncologique et les antidiabétiques (53) (figure 5).

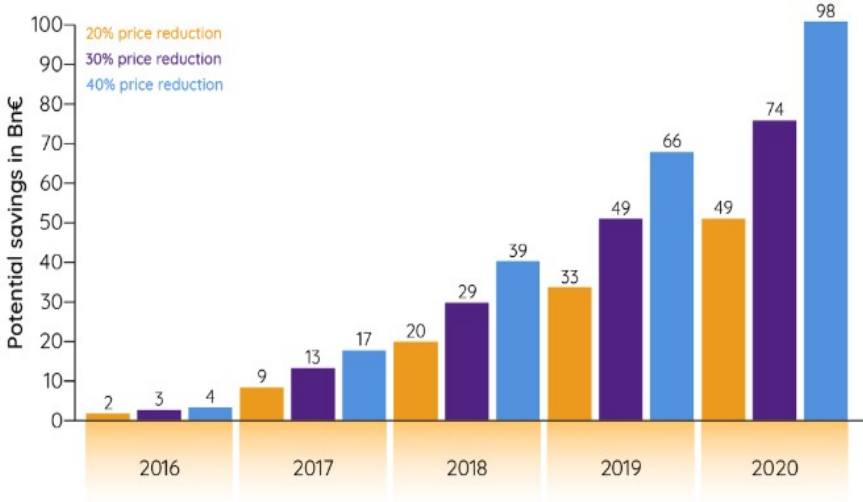
Figure 5 – Les dix pôles de dépense de médicaments les plus importants à l'horizon 2020.



En 2013 et dans le monde, les anti-rhumatismaux représentaient à eux seuls quarante-cinq milliards de dollars. Cette même année, les trois médicaments totalisant le plus important volume de dépenses sont rhumatologiques : il s'agit de l'HUMIRA®, de l'ENBREL® et du REMICADE®, représentant à eux seuls près de trente milliards de dollars, soit près des deux tiers de toutes les dépenses de médicaments à visée rhumatologique. Parmi l'ensemble des médicaments à visée rhumatologique, une catégorie singulière d'entre eux totalise à elle seule plus de 80% des dépenses, tout en représentant moins de 30% des prescriptions en volume : les biothérapies.

A l'heure actuelle, le prix des biosimilaires est en moyenne inférieur de 15 à 30% à celui du médicament de référence (54). A ce titre, une estimation parue dans l'EULAR 2018 (55) tablait sur une fourchette d'économies escomptées située entre 49 et 98 milliards d'euros pour les six pays que sont la France, l'Allemagne, la Grande-Bretagne, l'Italie, l'Espagne (EU5) et les Etats-Unis, selon que la différence de prix relative moyenne entre princeps et biosimilaire se situe entre 20 et 40% (figure 6).

Figure 6 – Illustration des économies potentielles (EU5 et Etats-Unis) en fonction de la différence de prix relative moyenne entre princeps et biosimilaire :



Potential cumulative savings from 2016–20 in the EU5 and US is eight key biosimilars offer 20, 30 and 40% price reductions (IMS, 2016).

* * *

III. Matériels et méthodes :

L'auto-questionnaire en ligne, intitulé « Questionnaire sur l'usage des biosimilaires » (Annexe 1) et réalisé à l'aide du logiciel Limesurvey, dédié à la confection d'enquêtes d'opinion en ligne fut soumis aux rhumatologues français de tous modes d'exercice (hospitalier, libéral, ou mixte) par le biais des lettres d'information de la SRO (Société de Rhumatologie de l'Ouest) et du CRI (Club Rhumatisme et Inflammation) entre les mois de juillet et septembre 2019.

Un étalonnage de la durée de remplissage fut réalisé en soumettant le questionnaire à un petit groupe de rhumatologues hospitaliers, établissant sa durée de finition à 10 minutes environ.

Le questionnaire est constitué de 5 parties distinctes, consistant en un nombre total de questions compris entre 18 et 25 selon que le rhumatologue est initiateur de biothérapies ou non. L'anonymat du questionnaire est garanti.

Les parties du questionnaire sont agencées comme suit et sont volontairement non nommées.

a) Données démographiques

b) Pratiques

c) Connaissances théoriques

d) Confiance et croyances

e) Perspectives

Afin d'augmenter la fiabilité des réponses, la possibilité de revenir en arrière dans le questionnaire n'est pas permise (par exemple, afin que les informations déduites de certains énoncés de la partie « Connaissances théoriques » n'influencent pas la réponse aux questions de la partie « Pratiques »).

Les options de réponses sont principalement présentées sous la forme d'une échelle de Likert, c'est à dire une échelle d'adhésion à une proposition selon des modalités allant de « Tout à fait d'accord » à « Pas du tout d'accord », incluant les réponses « Moyennement d'accord » et « Sans opinion ».

Les autres options de réponse sont présentées soit sous forme de questions à choix simples (QCS) soit sous forme de questions à choix multiple (QCM).

La partie « Connaissances théoriques » voit également se décliner pour chaque question l'option supplémentaire de réponse « Je ne sais pas ».

Une analyse descriptive des résultats de chaque catégorie (démographie, pratiques, connaissances théoriques, confiance et croyances, perspectives) fut réalisée, à l'issue de laquelle il fut permis d'établir trois profils distincts – **mais non mutuellement exclusifs** – de prescripteurs, selon leurs propensions à initier et à substituer les biosimilaires. Enfin, les facteurs associés à l'un ou l'autre de ces trois profils furent identifiés.

A. Description des 3 profils :

Dans cette description on entend par « initiateur », initiateur de biosimilaires, et par « substituteur », substitueurs d'un biosimilaire à un princeps.

Un profil de rhumatologues initiateurs (profil 1) et deux profils de rhumatologues substitueurs (profils 2A et 2B) sont définis :

1. [Profil 1 : Rhumatologues forts initiateurs \(« ≥ 90% »\).](#)

Ce profil concerne exclusivement les rhumatologues à même d'initier les biothérapies.

Il s'agit des rhumatologues qui, lorsque confrontés au choix d'initier une biothérapie existant sous forme princeps et sous forme biosimilaire, prescrivent la forme biosimilaire soit dans 100% des cas, soit dans 90% des cas (réponse « 100% des cas » ou « 90% des cas » à la proposition « Lorsque j'initie une biothérapie, et si j'ai le choix entre la forme princeps et la forme biosimilaire, je prescris la forme biosimilaire dans: »).

2. [Profil 2A : Rhumatologues substitueurs :](#)

Ce profil concerne les rhumatologues quels qu'ils soient.

Il s'agit des rhumatologues qui, lorsque confrontés au choix de réaliser une substitution d'un biosimilaire à un princeps, y recourent au moins une fois lorsque cela est possible

(Réponse « Oui » à « Lorsque je vois en consultation un patient sous ENBREL® ou sous HUMIRA®, il m'arrive de réaliser la substitution vers un biosimilaire: »).

3. [Profil 2B : Rhumatologues substitueurs fréquents \(« ≥ 75% »\).](#)

Ce profil concerne exclusivement les rhumatologues réalisant la substitution (Profil 2A)

Il s'agit des rhumatologues qui réalisent la substitution d'un biosimilaire à un princeps de manière fréquente, définie comme une substitution survenant dans ≥ 75% des cas au moins (réponses « 100% des cas » ou « 75 – 90 % des cas » à la question « Si oui [réalisation de la substitution], à quelle fréquence? »).

B. [Éléments de réponse associés aux profils de prescripteurs :](#)

Chaque élément de réponse du questionnaire a été étudié pour savoir s'il était associé à l'appartenance à l'un ou l'autre des 3 profils de prescripteurs.

Cette recherche a été faite en utilisant le logiciel BIOSTAT-GV, en analyse univariée, par le biais des tests du Chi-deux ou de Fisher (lorsque les effectifs attendus étaient insuffisants), en comparant pour chaque question les effectifs de la modalité de réponse d'intérêt par rapport aux effectifs cumulés des autres modalités de réponse (exemple 1 : pour une question donnée, comparaison des effectifs de la modalité de réponse « Oui » aux effectifs de la modalité de réponse « Non » ; exemple 2 : comparaison des effectifs des modalités de réponse « Tout à fait d'accord » à la somme des effectifs des modalités de réponses « D'accord », « Moyennement d'accord », « Pas d'accord », « Pas du tout d'accord », « Sans opinion »).

Dans certains cas, certaines modalités de réponse ont été étudiées de manière groupée ; exemple : comparaison des effectifs cumulés des modalités de réponse « Tout à fait d'accord » et « D'accord » aux effectifs cumulés des modalités de réponse « Moyennement d'accord », « Pas d'accord », « Pas du tout d'accord », « Sans opinion ».

Cette méthode statistique a été validée par Messieurs les Docteurs Ingrand et de Keizer.

* * *

IV. Résultats :

A la clôture des résultats le 15/09/2019, 101 réponses furent obtenues, dont 85 réponses complètes.

Ici sont présentés les principaux résultats de l'étude, le reste des résultats de l'étude est joint en Annexe 2.

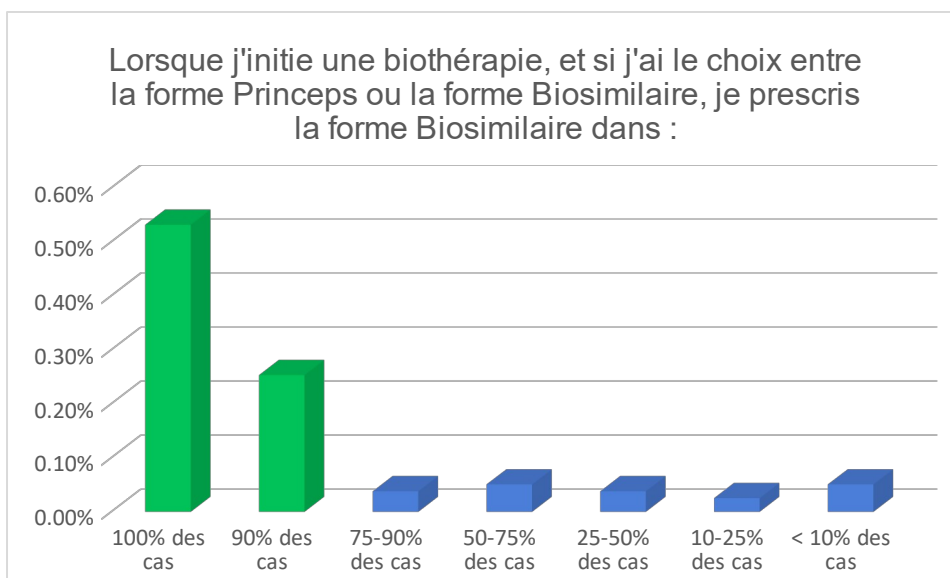
A. Démographie :

Les répondants sont principalement âgés de moins de 40 ans (47.1%), sont également répartis entre hommes et femmes (44.7% de femmes), suivent principalement 50 à 100 patients sous biothérapie (37.7%), et exercent majoritairement dans le secteur hospitalier (70.6%), la plupart dans les régions de l'ouest de la France (Poitiers 16.5%, Bordeaux 8.4%, Rennes 8.4%, Nantes 7%).

B. Pratiques :

Initiation : 92.9% des rhumatologues interrogés sont à même de prescrire les biothérapies à l'initiation. Parmi ceux-ci, **78.5% appartiennent au profil 1** (figure 7).

Figure 7 – Biosimilaires, initiation :



Substitution : 69.4% des rhumatologues interrogés affirment réaliser la substitution lorsque confrontés à un patient traité par ENBREL® ou par HUMIRA® (**profil 2A : 69.4%**). 30.6% d'entre eux déclarent ne jamais la réaliser (figure 8).

Parmi les rhumatologues réalisant la substitution, 50.9% déclarent la réaliser \geq 75% du temps (**profil 2B : 50.9%**), et 75.4% d'entre eux la réalisent au moins une fois sur deux (figure 9).

Les rhumatologues appartenant au profil 1 réalisent la substitution à 85.5%.

Figure 8 – Substitution (1) :

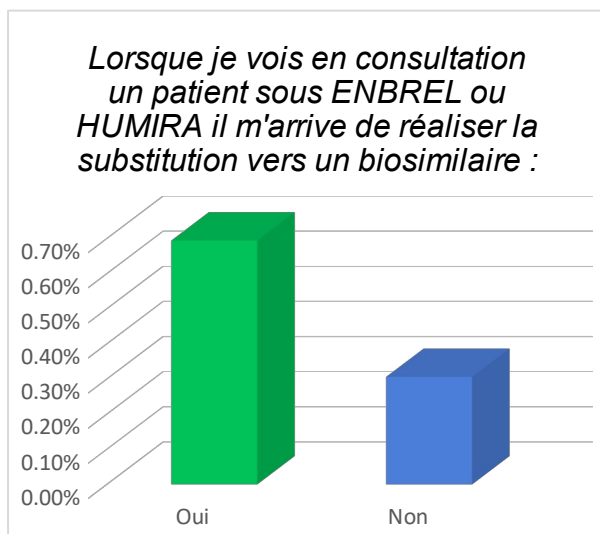
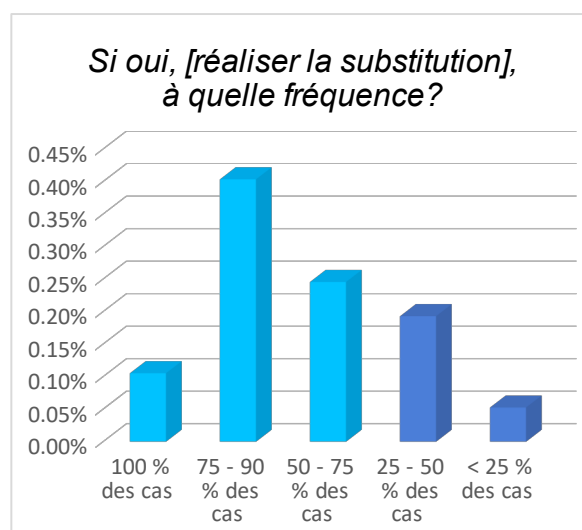


Figure 9 – Substitution (2) :



Information : A l'initiation du traitement, 38.8% des rhumatologues informent leurs patients de son caractère biosimilaire le cas échéant. Tous les rhumatologues réalisant la substitution informent leurs patients de cette substitution à l'oral, et 31.6% le font également à l'écrit.

C. Connaissances théoriques :

Soixante-quinze pour cent des rhumatologues estiment leur niveau de connaissance des biosimilaires bon ou très bon, et 83.5% s'estiment capables ou tout à fait capables d'expliquer au patient les caractéristiques des biosimilaires.

Connaissances des données structurales :

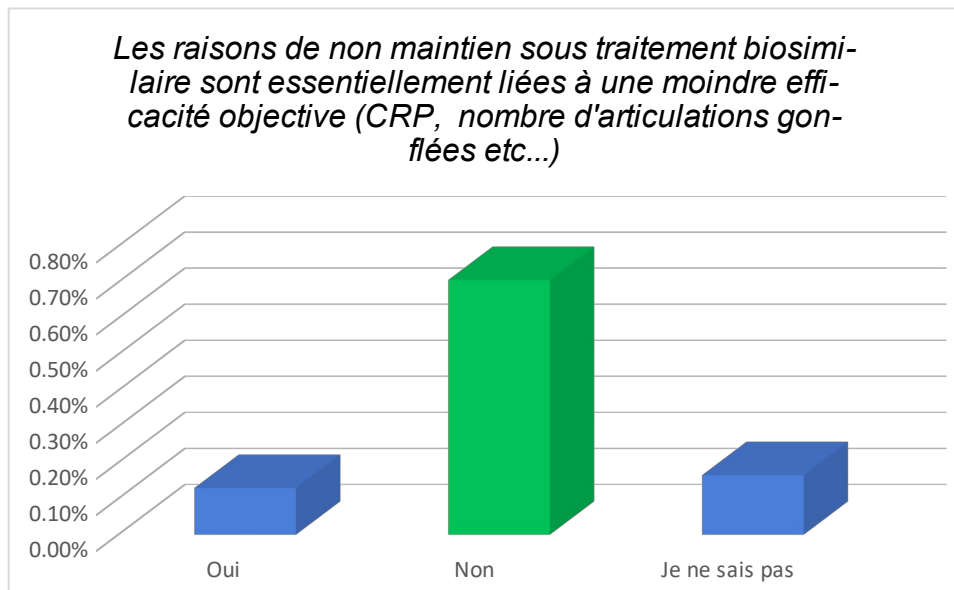
Vingt-cinq pour cent des rhumatologues interrogés savent qu'un biosimilaire n'est pas structurellement identique à son princeps. De même, 54.1% savent qu'un biosimilaire n'est ni produit par synthèse chimique ni par un procédé de production reproductible.

Connaissance des données cliniques :

Les rhumatologues sont respectivement 97.7%, 90.6% et 90.6% à affirmer que les biosimilaires ne présentent pas de différences cliniquement significatives avec le princeps en terme d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité.

A la question de savoir si les raisons de non-maintien sous traitement biosimilaire sont essentiellement liées à une moindre efficacité objective (CRP, articulations gonflées etc...) 70.6% des interrogés répondent que ce n'est pas le cas, 12.9% ne savent pas, et 16.5% pensent l'inverse (figure 10).

Figure 10 – Non maintien sous biosimilaires raisons objectives :



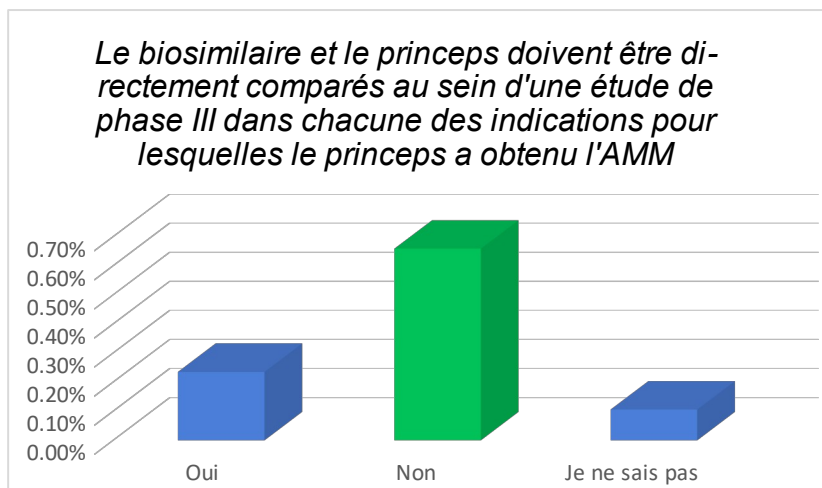
Soixante-quatorze pour cent des rhumatologues affirment que les lots du biosimilaire ne présentent pas davantage de variabilité que ceux du princeps, 8.2% pensent que oui, 17.7% ne savent pas.

Quatre-vingt-quinze pour cent des rhumatologues affirment qu'un biosimilaire se prescrit avec les mêmes fréquence et posologie que le princeps ; 62.4% des interrogés savent que les rhumatologues libéraux peuvent légalement réaliser une substitution, 29.4% ne savent pas et 8.2% estiment qu'ils ne le peuvent pas.

Concernant l'extrapolation :

Soixante-cinq pour cent des rhumatologues savent que pour obtenir l'AMM au niveau européen, le biosimilaire et le princeps n'ont pas à être comparés dans une étude de phase III dans **chacune** des indications du princeps, 23.5% estiment l'inverse, 10.6% ne savent pas (figure 11) :

Figure 11 – Extrapolation, définition :

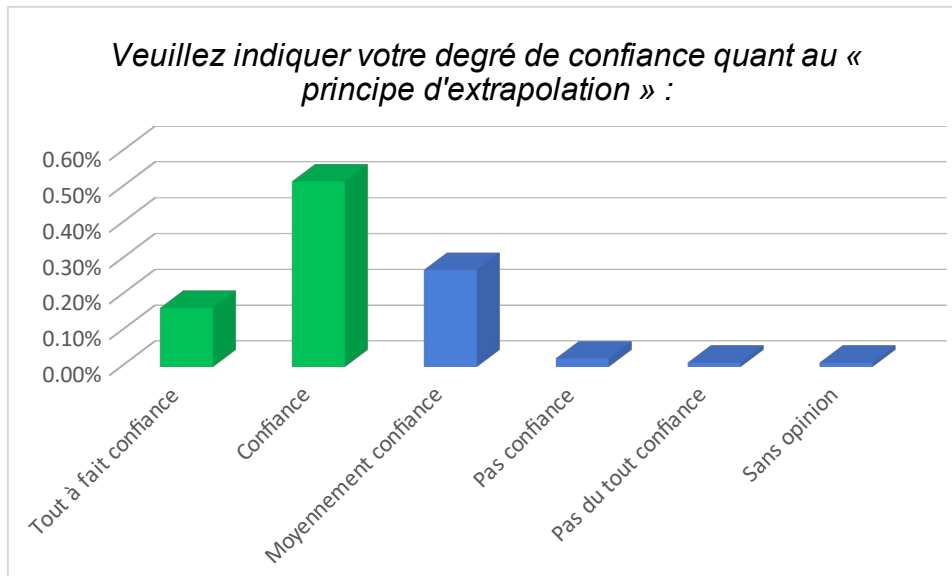


D. Confiance et croyances :

1. Confiance :

Les rhumatologues interrogés sont respectivement 96.5%, 87.1% et 84.7% à avoir confiance dans l'efficacité, la tolérance et la traçabilité des biosimilaires, et 68.2% à avoir confiance dans le « principe d'extrapolation » (NB : définition précisée au répondant mais non présente sur ce schéma) (figure 12).

Figure 12 – Extrapolation, confiance :



2. Croyances :

Pour l'évaluation des croyances, plusieurs aspects ont été abordés :

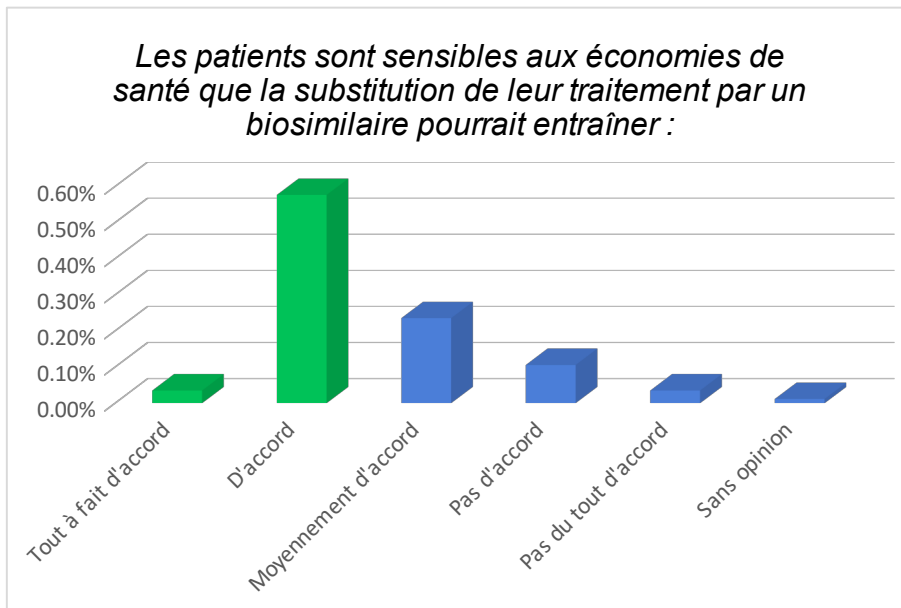
Aspect médico-économique des biosimilaires, perspective du prescripteur :

Les rhumatologues sont 88.2% à penser que les biosimilaires pourraient permettre d'importantes réductions de coûts du système de santé et 70.6% estiment que les prix des biosimilaires et des princeps sont encore suffisamment différents pour que l'impact de la prescription des biosimilaires soit réelle.

Aspect médico-économique des biosimilaires, perspective du patient :

Soixante-et-un pour cent des rhumatologues estiment que les patients sont sensibles aux économies de santé permises par la substitution de leur traitement princeps par un biosimilaire (figure 13).

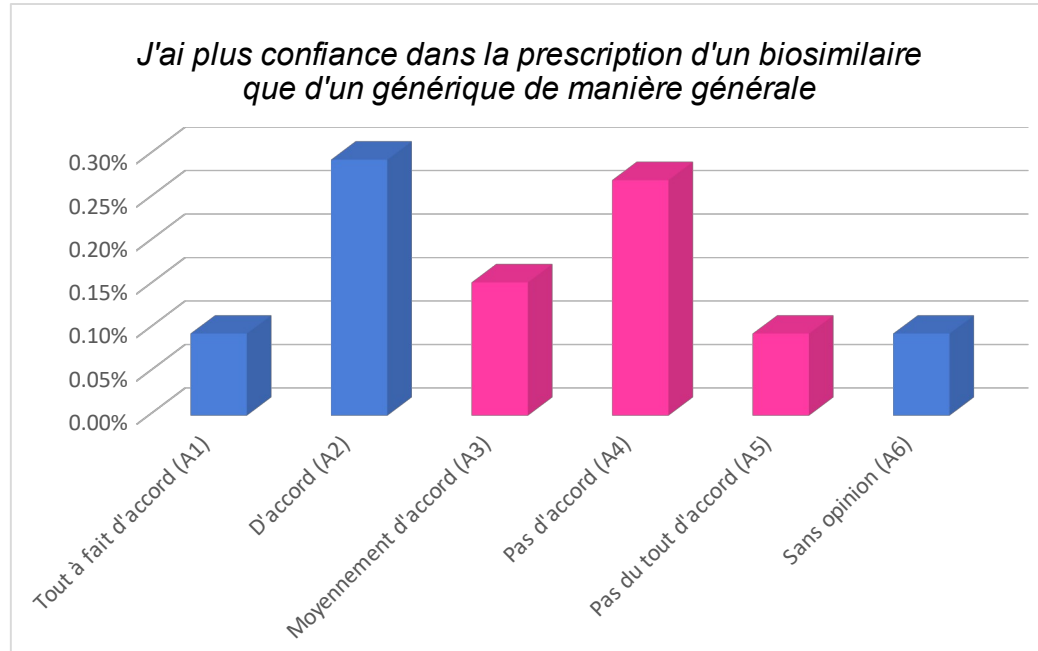
Figure 13 – Economies de santé, vision patient :



Biosimilaires vs Génériques :

Les interrogés sont respectivement 9.4% et 29.4% à avoir plus confiance dans la prescription d'un biosimilaire que d'un générique de manière générale (9.4% « Tout à fait d'accord » et 29.4% « D'accord ») (figure 14).

Figure 14 – Biosimilaires vs génériques, confiance :



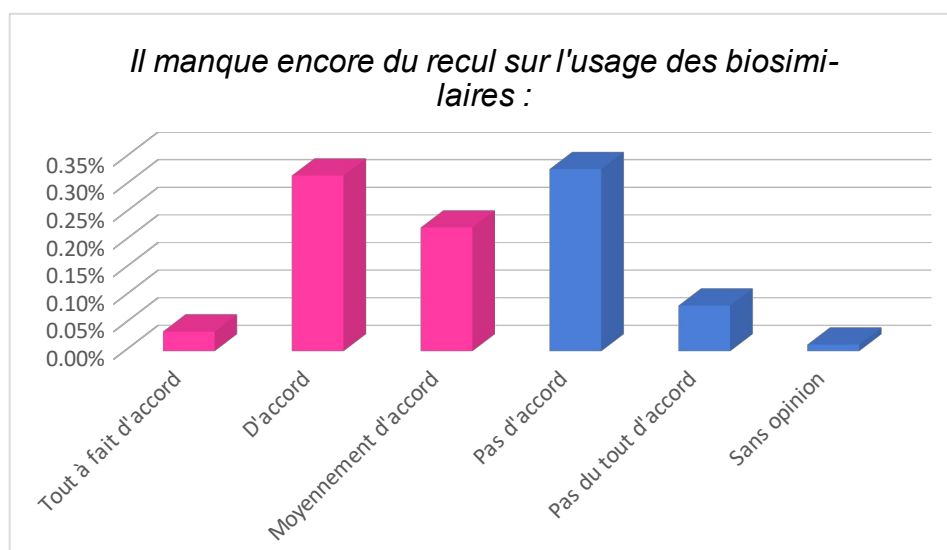
3. Réticences :

Pour l'évaluation des réticences, plusieurs aspects ont été abordés :

Pression de prescription :

Soixante-et-onze pour cent des répondants estiment qu'il existe une pression de prescription des biosimilaires. Respectivement 3.5% et 31.8% des répondants s'estiment « Tout à fait d'accord » et « D'accord » qu'il existe encore un manque de recul sur l'usage des biosimilaires (figure 15).

Figure 15 – Biosimilaires, recul :



Concernant la substitution :

– Nombre d'études de substitution réalisées :

Quinze pour cent des rhumatologues estiment que le nombre d'études de substitution est insuffisant pour réaliser systématiquement une substitution d'un biosimilaire à un princeps.

– Risques d'immunogénicité : (figure 16).

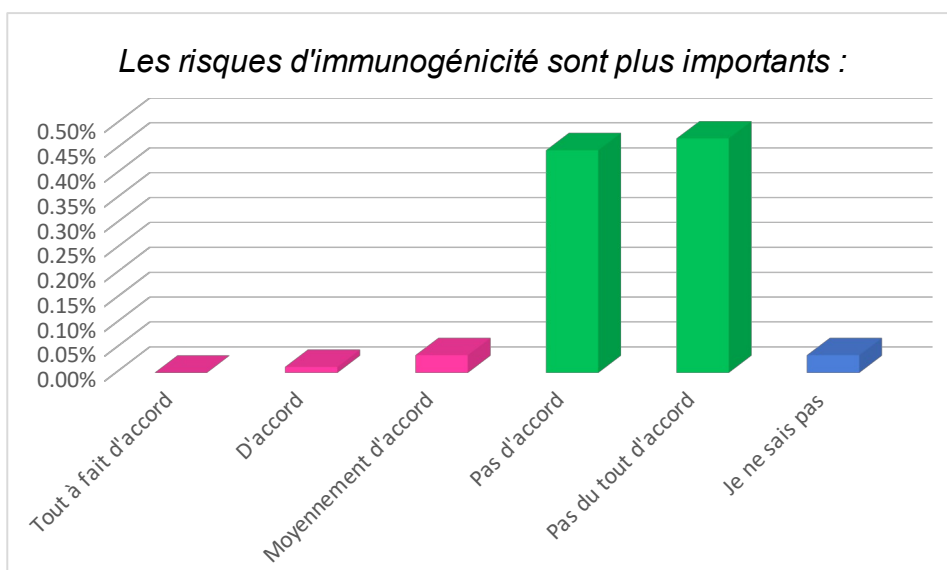


Fig 16 :

– Risques de perte d'efficacité : (figure 17)

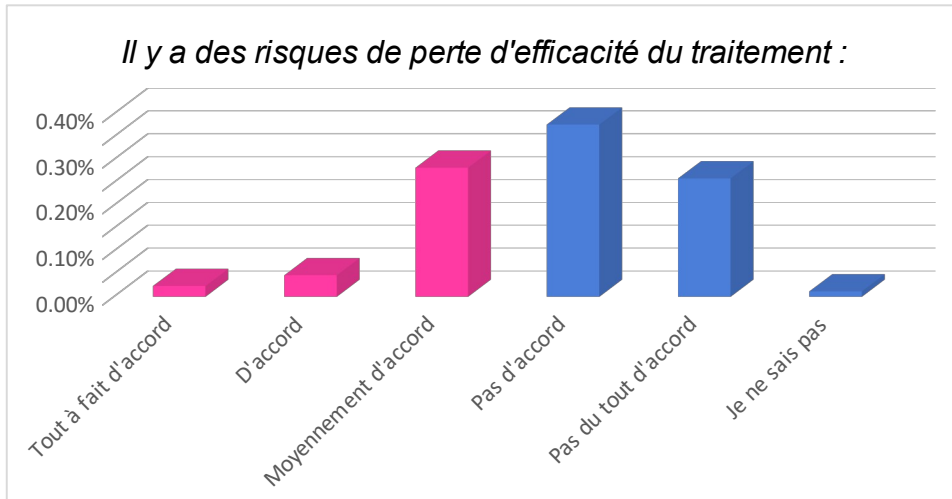


Fig 17 :
– Risques de

majoration des effets indésirables : (figure 18)

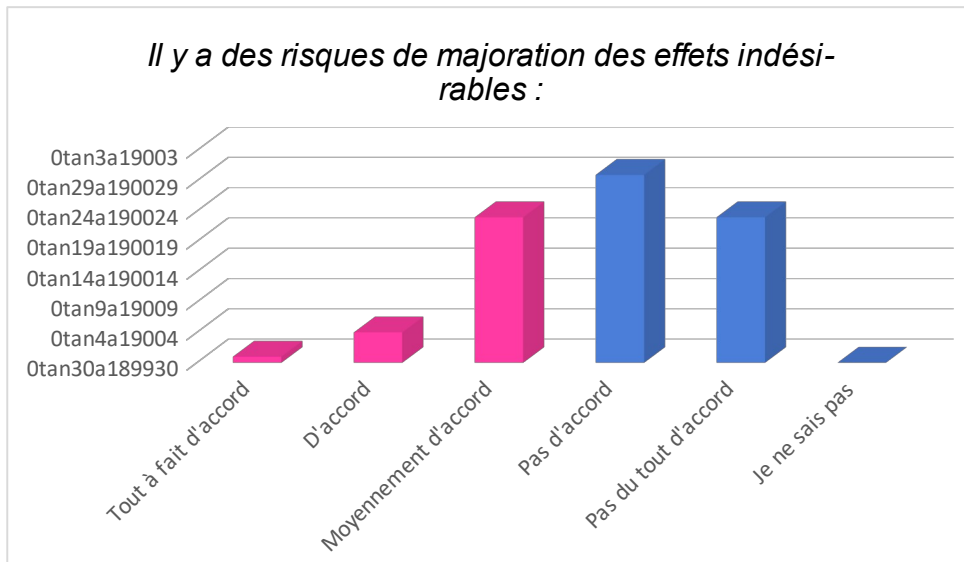


Fig 18 :

– Changer le traitement d'un patient en rémission : (figure 19)

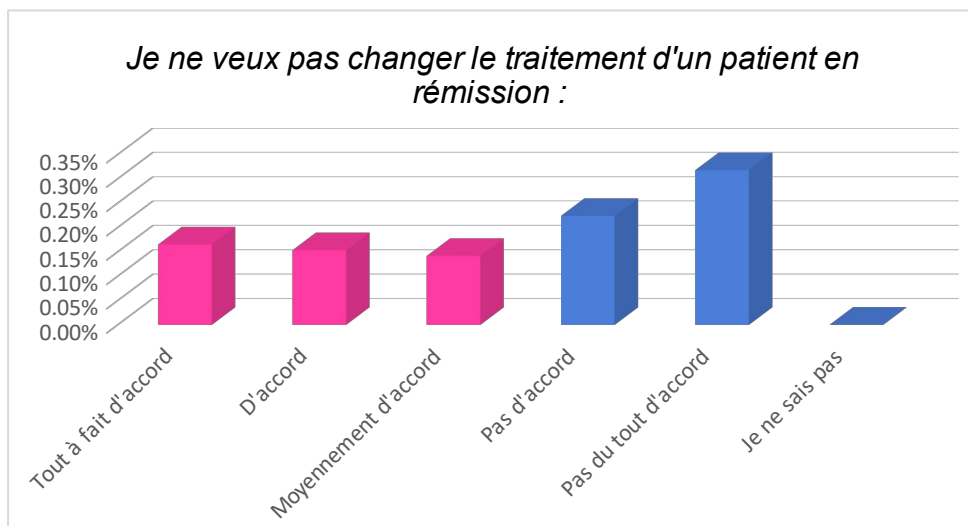
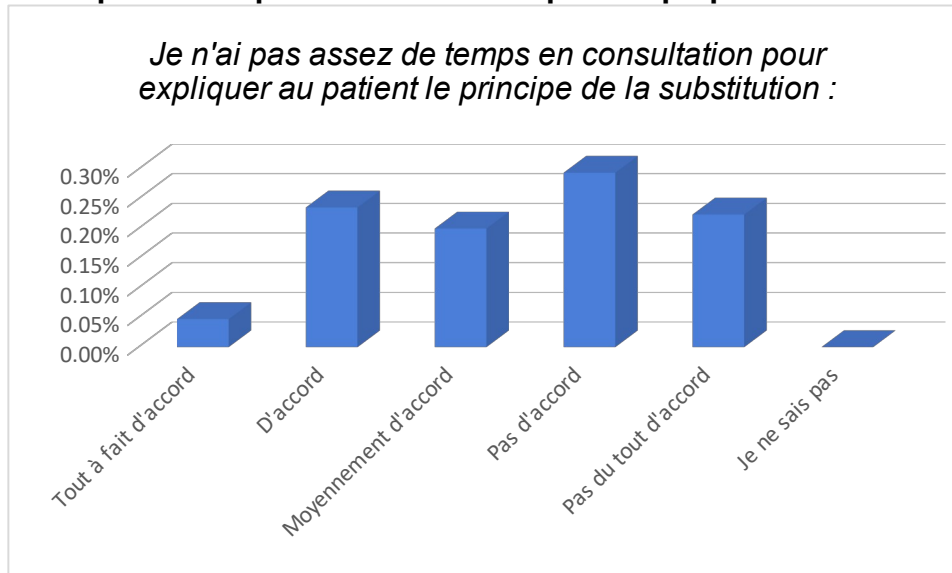


Fig 19 :

- **Risques de moindre adhérence du patient au traitement :**
Respectivement 9.4% et 27% sont « Tout à fait d'accord » et « D'accord » avec l'affirmation qu'il y ait des risques de moindre adhérence du patient au traitement.
- **Manque de temps en consultation pour expliquer la substitution :**

Fig 20 :



- **Substitution par un pharmacien :**
Cinquante-deux virgule neuf pour cent des rhumatologues se déclarent « Pas du tout d'accord » à ce que la substitution soit possible par un pharmacien ; seuls 2.4% se déclarent « Tout à fait d'accord » et 9.4% « D'accord ».

E. Perspectives :

Les quatre principales raisons de non maintien sous biosimilaires évoquées par les rhumatologues sont respectivement à 93%, 88.2%, 77.7%, et 76.5% la crainte de moindres efficacité ou tolérance par le patient, la suspicion du patient de bénéficier d'un traitement de qualité inférieure, un effet nocebo, et une communication rhumatologue-patient non optimisée.

Quarante-cinq pour cent des rhumatologues ressentent toujours des freins à la prescription de biosimilaires, parmi les plus fréquemment cités [au sein des rhumatologues ressentant des freins] sont le risque de moindre adhérence du patient devant une préférence pour le princeps (76.9%), un temps insuffisant pour expliquer au patient le principe des biosimilaires (60.5%), un risque de moindre observance du traitement (53.8%), et un manque d'essais de substitution (43.6%).

Parmi les mesures incitatives les plus plébiscitées pour favoriser la prescription de biosimilaires : la création de filières d'éducation thérapeutique spécifiques par IDE ou pharmacien à destination des patients (80%), la diffusion de brochures simplifiées par les autorités de santé à destination des patients (76.5%), la réalisation de plus d'études de substitution (70.6%). Cinquante-quatre pour cent des répondants soutiennent les incitatifs financiers et 36% soutiennent l'obligation de prescription des biosimilaires par les autorités de santé.

F. Éléments de réponse associés à l'appartenance aux profils de prescripteurs :

1. Profil 1 (Initiation de biosimilaires ≥ 90%) :

Huit éléments de réponse principaux sont associés de manière statistiquement significative avec le profil 1 (tableau 1) :

N°	Élément de réponse	Profil 1 (n = 62)	Les autres (n = 17)	p
1	Réaliser la substitution	85.5%	25%	$p < 10^{-5}$
2	Réponse « Tout à fait d'accord » ou « D'accord » à la proposition « Il manque encore du recul sur l'usage des biosimilaires »	25.8%	62.5%	$p < 2 * 10^{-4}$
3	Réponse « Oui » à la question « Un biosimilaire ne présente pas de différences cliniquement significatives en terme de tolérance comparé à son princeps »	96.8%	68.8%	$p < 0.001$
4	Réponse « Non » à la question « Le biosimilaire et le princeps doivent être directement comparés au sein d'une étude de phase III dans chacune des indications pour lesquelles le princeps a obtenu l'AMM »	77.4%	31.2%	$p < 0.001$
5	Réponse « Tout à fait d'accord » ou « D'accord » à la question « L'usage des biosimilaires pourrait permettre d'importantes réductions de coûts du système de santé »	95.2%	62.5%	$p < 0.002$
6	Réponse « Tout à fait confiance » à la question « Veuillez indiquer votre niveau de confiance concernant les biosimilaires dans les aspects suivants : tolérance »	53.2%	12.5%	$p < 0.004$
7	Réponse « Non » à la question « Les raisons de non maintien sous traitement biosimilaire sont essentiellement liées à une moindre efficacité objective (CRP, nombre d'articulations gonflées etc...) »	79%	50%	$p < 0.03$
8	Réponses « Pas du tout d'accord » et « Pas d'accord » à « Si plusieurs biosimilaires d'un même princeps existent, j'en choisis un et un seul pour l'ensemble de mes patients »	59.7%	25%	$p < 0.03$

2. Profil 2A (Réaliser la substitution) :

Treize éléments de réponse principaux sont associés de manière statistiquement significative avec le profil 2A (tableau 2) :

N°	Élément de réponse	Profil 2A (n = 59)	Les autres (n = 26)	p
1	Prescrire les biosimilaires à l' initiation \geq 90% du temps	89.8%	34.6%	$p < 10^{-4}$
2	Réponse « Tout à fait d'accord » ou « D'accord » à la proposition de réponse « Je n'ai pas assez de temps en consultation pour expliquer au patient le principe de la substitution »	15.3%	57.7%	$p < 10^{-4}$
3	Réponse « Faux » à la proposition « Un biosimilaire est produit par synthèse chimique et via un procédé de production reproductible »	69.5%	19.2%	$p < 10^{-4}$
4	Mode d'exercice hospitalier ou mixte	96.6%	65.4%	$p < 3 \cdot 10^{-4}$
5	Réponse « Pas du tout d'accord » ou « Pas d'accord » à la proposition de réponse « Je ne veux pas changer le traitement d'un patient en rémission »	71.2%	15.4%	$p < 0.001$
6	Réponse « Tout à fait confiance » à la proposition de réponse « Veuillez indiquer votre niveau de confiance concernant les biosimilaires dans les aspects suivants: leur tolérance »	54.2%	19.2%	$p < 0.003$
7	Réponse « Tout à fait d'accord » et « D'accord » à la proposition de réponse « Il manque encore du recul sur l'usage des biosimilaires »	25.4%	57.7%	$p < 0.003$
8	Réponse « Tout à fait d'accord » et « D'accord » à la proposition de réponse « Les patients sont sensibles aux économies de santé que la substitution de leur traitement par un biosimilaire pourrait entraîner »	71.2%	38.5%	$p < 0.005$
9	Réponse « Tout à fait d'accord » ou « D'accord » à la proposition de réponse « Il y a des risques de moins d'adhérence du patient au traitement »	27.1%	57.7%	$p < 0.007$
10	Réponse « Tout à fait d'accord » ou « D'accord » à la proposition de réponse « Il y a des risques de perte d'efficacité sous traitement »	1.7%	19.2%	$p < 0.01$
11	Réponse « Non » à la proposition « Pour obtenir l'AMM au niveau européen, le biosimilaire et le princeps doivent être directement comparés au sein d'une étude de phase III dans chacune des indications pour lesquelles le princeps a obtenu l'AMM »	74.6%	46.2%	$p < 0.02$
12	Suivre > 50 patients sous biothérapie	69.5%	46.2%	$p < 0.04$
13	Réponse « Pas du tout d'accord » à la proposition de réponse « Les études sont insuffisantes pour réaliser systématiquement une substitution si cela est possible »	50.9%	26.9%	$p < 0.05$

3. Profil 2B : réaliser la substitution ≥ 75% du temps.

Au sein des rhumatologues réalisant la substitution (n = 59), on compare les rhumatologues du profil 2B (Substitution ≥ 75%) vs rhumatologues substituant < 75%.

Pour plus de clarté, ne sont présentés dans ce tableau que les éléments de réponse différant des éléments de réponse retrouvés dans le profil 2A (Les éléments de réponse 1), 4), 5), 8), et 11) du profil 2A ressortent également de manière statistiquement significative pour différencier les rhumatologues substituant ≥ 75% du temps vs les rhumatologues substituant < 75% du temps).

Les six autres éléments de réponse statistiquement significatifs sont présentés dans le tableau suivant (tableau 3) :

N°	Élément de réponse	Profil 2A (n = 29)	Les autres (n = 30)	p
1	Réponse « Tout à fait confiance » ou « Confiance » à la proposition « Veuillez indiquer votre niveau de confiance concernant le principe d'extrapolation »	89.8%	57.2%	p < 0.006
2	Réponse « Tout à fait confiance » à la proposition « Veuillez indiquer votre niveau de confiance concernant les biosimilaires dans les aspects suivants: leur tolérance »	72.4%	39.3%	p < 0.02
3	Réponse « Tout à fait d'accord » ou « D'accord » à la proposition de réponse « Je n'ai pas assez de temps en consultation pour expliquer au patient le principe de la substitution »	15.3%	57.7%	p < 0.03
4	Suivre > 100 patients sous biothérapie	44.8%	17.9%	p < 0.03
5	Réponse « Tout à fait d'accord » à la proposition « L'usage des biosimilaires pourrait permettre d'importantes réductions de coûts du système de santé »	69%	42.9%	p < 0.05
6	Réponse « Non » à la question « Ressentez-vous des freins à la prescription de biosimilaires ? »	75.9%	50%	p < 0.05

* * *

V. Discussion :

Par cet auto-questionnaire nous avons cherché à savoir qui étaient les rhumatologues prescrivant les biosimilaires à la fois à l'initiation d'une biothérapie et lors de sa substitution (profils de rhumatologues). Par la suite nous avons cherché à savoir si les connaissances théoriques, la confiance, et les « croyances » des rhumatologues pouvaient constituer des facteurs prédictifs d'appartenance à l'un ou l'autre de ces trois profils de prescripteurs.

Peu d'études ont été réalisées sur le sujet. La plupart d'entre elles ont eu lieu au sein de pays de l'Union Européenne ou aux Etats-Unis, et toutes ont été réalisées entre les années 2013 et 2016, soit à l'arrivée des premiers médicaments biosimilaires sur le marché (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64).

Dans notre étude, les rhumatologues hospitaliers sont majoritaires (70.6%), et exercent principalement dans la région ouest, ce qui s'explique par le mode de diffusion du questionnaire, en partie via le site de la SRO. La plupart des rhumatologues interrogés étaient initiateurs de biosimilaires (92.9%), ce qui est logiquement corrélé avec la prédominance de rhumatologues hospitaliers et mixtes.

Le nombre de répondants de notre étude (n = 101) est proche de celui de l'étude réalisée par Beck et al (56) en 2015 (n = 116), avec une proportion de rhumatologues hospitaliers plus importante comparativement (Beck et al : respectivement 29.3%, 32.8% et 37.9% de rhumatologues hospitaliers, libéraux et mixtes). L'étude réalisée par Cohen et al (57) était plus importante comparativement, avec 1201 répondants parmi plusieurs spécialités (rhumatologues, dermatologues, oncologues etc...).

Dans le cas d'une biothérapie existant à la fois sous forme princeps et sous forme biosimilaire, les rhumatologues interrogés sont très majoritaires à initier une biothérapie par un biosimilaire : ainsi 78.5% d'entre eux le font plus de 90% du temps, 53.2% d'entre eux le faisant même dans 100% des cas.

Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude réalisée par Narayanan et al (64) en 2013, où plus de 50% des participants estimaient « peu probable » ou « improbable » qu'ils prescrivent un biosimilaire, et avec ceux de l'étude de Waller et al (58), réalisée auprès de rhumatologues allemands entre 2015 et 2016, et où plus de 95% des répondants indiquaient préférer la prescription d'un princeps à celle d'un biosimilaire.

Dans notre étude, la communauté rhumatologique est plus divisée en ce qui concerne la substitution : si 69.4% des rhumatologues interrogés y ont déjà eu recours, 30.6% ne la réalisent jamais. Parmi les rhumatologues réalisant la substitution, 50.9% y recourent plus de 75% du temps.

Ces chiffres sont plus importants que ceux retrouvés dans la littérature, avec seulement 25% des interrogés envisageant favorablement une substitution chez un patient correctement équilibré sous traitement biologique dans l'étude de Beck et al (56), et 28% dans une étude réalisée par O'Callaghan et al (60) auprès de rhumatologues irlandais en 2016.

Tous les rhumatologues interrogés dans l'étude informent leurs patients à l'oral lors de la substitution, et un peu moins d'un tiers (30.5%) le fait également à l'écrit. A ce

titre, plusieurs études suggèrent qu'adjointre une documentation écrite à une information orale augmente l'adhérence du patient au traitement (65). Les patients sont d'ailleurs demandeurs qu'une telle information leur soit donnée, comme l'établissait une étude réalisée par Frantzen et al (66) et où 90% d'entre eux souhaitaient être informés et que leur consentement soit recueilli lors de la prescription d'un biosimilaire. Les rhumatologues interrogés sont 28.2% à estimer qu'ils manquent de temps en consultation pour expliquer au patient le principe de la substitution, ce qui était également le cas dans l'étude d'O'Callaghan et al (60). Seuls 11.8% des rhumatologues sont favorables à ce que la substitution soit réalisée par un pharmacien, ce qui est comparable avec l'étude de Beck (10.4%) (56).

La majorité des interrogés estiment bien ou très bien connaître les médicaments biosimilaires (75.3%), ce qui diffère notablement des chiffres retrouvés dans la littérature, où moins de 50% des répondants s'estimaient bien informés sur le sujet (56), (57), (59). Les connaissances des rhumatologues interrogés sur les biosimilaires sont bonnes, notamment en ce qui concerne les données cliniques : une importante majorité (respectivement 97.7%, 90.6% et 90.6%) affirme à raison que les biosimilaires ne présentent pas de différences cliniquement significatives en matière d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité, comparativement au princeps. Si ces chiffres sont comparables à ceux de l'étude française de Beck (56), où respectivement 90% et 80% considéraient les biosimilaires comme ne présentant pas de différences significatives en matière d'efficacité et de tolérance par rapport au princeps, ils diffèrent fortement de ceux des études de Waller (58) et Cohen (57), où environ 60% des praticiens seulement jugeaient l'efficacité et la tolérance équivalentes entre biosimilaires et princeps. Quant aux risques de différences en terme d'immunogénicité, ils constituaient la principale réticence pour les répondants de l'étude de Danese et al (63) en 2013, où 67% estimaient que les profils immunologiques des princeps et des biosimilaires étaient significativement différents ; ils n'étaient plus que 23% à le penser en 2015.

Les rhumatologues interrogés sont respectivement 96.5%, 87.1% et 84.7% à avoir confiance dans l'efficacité, la tolérance et la traçabilité des biosimilaires. Ces chiffres sont supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude d'O'Callaghan et al (60), et où environ 65% des praticiens affirmaient avoir confiance dans l'efficacité et la tolérance des biosimilaires, et 60% dans la traçabilité.

Une part importante de rhumatologues (70.6%) estime à juste titre que les raisons de non-maintien sous traitement biosimilaire ne sont pas liées à une moindre efficacité objective (CRP, articulations gonflées etc...) et citent à 87.7% l'effet nocebo comme l'une des principales raisons de non-maintien sous traitement biosimilaire. La littérature estime à ce titre que l'effet nocebo est la principale explication au non-maintien sous biosimilaire (48), (67).

Sur le plan de l'obtention de l'AMM pour un biosimilaire, 65.9% des rhumatologues soutiennent que le biosimilaire n'a pas à être comparé au princeps par un essai de phase III dans **chacune** des indications où ce dernier a obtenu l'AMM (concept d'extrapolation). Il est possible que la formulation de la question ait en partie artificiellement augmenté le pourcentage de réponses correctes, mais il faut toutefois noter la bonne connaissance de la communauté rhumatologique à ce sujet, cette donnée n'étant pas intuitive. A ce titre, l'étude de Cohen et al (57) de 2016 faisait état de 70% d'erreurs dans la compréhension de la notion d'extrapolation. Toujours

concernant l'extrapolation, les rhumatologues de notre étude sont 68.2% à avoir confiance dans son principe, ce qui contraste de manière importante avec les résultats des études antérieures, où ces chiffres ne dépassaient pas 25% en moyenne (57), (63). L'étude de Beck avait d'ailleurs mis en évidence que l'extrapolation constituait le principal frein à la prescription de biosimilaires (67.2% des répondants), en association avec les craintes de moindre tolérance (66.1%) (56).

Dans notre étude, les erreurs des rhumatologues portent essentiellement sur les données structurales en lien avec les biosimilaires : ainsi les principales erreurs concernent l'affirmation (70.6% des répondants) que les biosimilaires sont structurellement identiques à leur princeps et que ceux-ci sont produits de manière reproductible par synthèse chimique (36.5% des répondants). Ceci est probablement expliqué par l'usage erroné du qualificatif « identique » dans le langage courant entre rhumatologues, probable abus de langage de leurs défenseurs dans la volonté de généraliser leur utilisation, au détriment d'un emploi légèrement écorné du terme.

Sur le plan médico-économique, les interrogés sont 88.2% à estimer que les biosimilaires peuvent entraîner d'importantes réductions de coûts du système de santé, ce qui est globalement cohérent avec les chiffres retrouvés par Beck (72.4%) (56). En outre, les répondants de notre étude sont 61.2% à estimer leurs patients sensibles à cette problématique. Ces chiffres sont concordants avec la réalité, l'étude française de Frantzen et al (66) montrant à ce titre qu'au moins 50% des patients étaient sensibles à la problématique médico-économique en lien avec les biosimilaires.

Une part non négligeable des répondants (35.3%) estiment qu'il existe toujours un manque de recul vis-à-vis des biosimilaires, ce qui reste tout de même moindre que dans la littérature, où la plupart des praticiens estimaient le recul insuffisant (63%, Teeple et al (61), 45% Narayanan et al (64)). Par ailleurs, les répondants de notre étude sont seulement environ un tiers (38.8%) à avoir plus confiance dans les biosimilaires que dans les médicaments génériques.

Dans cette étude, la plupart des répondants considèrent le non-maintien sous traitement biosimilaire principalement lié à la perspective du patient : peur d'un traitement moins bon (87.7%), moins efficace (93%), avec plus d'effets secondaires (88.2%). Ils sont 77.5% notamment à imputer le non-maintien sous biosimilaire à l'effet nocebo, bien plus qu'à une iatrogénie objective (15%). Effectivement la littérature relève que les deux principales craintes des patients traités par biosimilaire résident dans la suspicion d'une moindre efficacité et d'une moindre tolérance (68), et que la qualité de l'information donnée au patient est corrélée à un meilleur maintien sous biosimilaires (68).

Une part importante (76.5%) des interrogés estime le non-maintien sous biosimilaire en partie lié à une communication médicale entre rhumatologues et patients non optimisée, ce que l'étude réalisée par Tweehuysen (31) semble confirmer : l'étude ainsi réalisée comparait les taux de maintien sous biosimilaire SB4 après qu'il fut substitué à l'ENBREL, entre une cohorte ayant bénéficié d'une communication médicale optimisée et une cohorte n'en ayant pas bénéficié ; les taux de maintien sous biosimilaire SB4 avec communication optimisée furent proches de ceux obtenus après substitution obligatoire au cours de l'étude DANBIO (69), suggérant ainsi l'importance de la communication rhumatologue-patient lorsque les politiques publiques n'imposent pas un recours généralisé aux biosimilaires.

Fait intéressant, 45.9% des rhumatologues estiment que l'absence de conviction personnelle du rhumatologue lui-même est en cause dans le non-maintien sous traitement. A ce titre, une étude française réalisée par Scherlinger et al a établi que le sentiment du patient selon lequel le rhumatologue a une bonne opinion des biosimilaires constituait l'un des principaux facteurs d'acceptation de la substitution (49).

Près d'un rhumatologue sur deux (45.9%) ressent encore des freins à la prescription de biosimilaires, principalement liés à une crainte de moindre adhérence du patient (76.9%), au manque de temps en consultation pour expliquer au patient le concept de biosimilaire (60.9%), de même qu'à un manque d'études de substitution (43.6%). Un nombre important de rhumatologues est en faveur de la réalisation de plus d'études de substitution (70.6%).

Concernant la problématique du temps disponible en consultation pour expliquer au patient le principe de la substitution, l'étude néo-zélandaise de Hemmington et al (62) a établi qu'il existait une forte corrélation négative entre la réalisation de la substitution par le praticien et le temps qu'il estimait nécessaire à l'explication de la substitution au patient (NB : le temps moyen estimé dans cette étude par les rhumatologues était de 8 minutes).

Concernant le manque supposé d'études de substitution, il n'en est rien : une méta-analyse (41) réalisée en 2018 et recensant près d'une centaine d'études de substitution conclut à des données rassurantes en matière d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité.

Les rhumatologues interrogés estiment entre autres que le développement de filières d'éducation thérapeutique (80%), la réalisation de campagnes de sensibilisation des patients par les autorités de santé (76.5%) et la confection de brochures spécialisées à destination des patients et des rhumatologues pourraient permettre d'augmenter le recours aux biosimilaires.

Plus d'un rhumatologue sur deux (54.1%) soutient les incitatifs financiers à la prescription de biosimilaires, et plus d'un tiers serait favorable à une obligation de prescription des biosimilaires par les autorités de santé (35.3%).

A. Facteurs associés à l'initiation des biosimilaires :

Les forts prescripteurs de biosimilaires à l'initiation ($\geq 90\%$) et les rhumatologues réalisant la substitution se ressemblent à de nombreux égards : les forts initiateurs ont tendance à substituer, et vice-versa, et lorsqu'ils substituent un biosimilaire à un princeps, ils le font plus fréquemment.

Leurs connaissances théoriques sont bonnes, tous sont sensibles aux économies de santé permises par les biosimilaires, et ils ont tendance à penser que leurs patients le sont également. Lorsque plusieurs modèles d'un même biosimilaire existent, ils sont plus enclins à diversifier leurs prescriptions, et ils estiment avoir suffisamment de recul sur les biosimilaires pour avoir confiance dans leur prescription.

Les facteurs déterminants dans le recours à la forte initiation des biosimilaires résident principalement dans la bonne **connaissance** de certaines données clefs en lien avec la problématique des biosimilaires ; ces données sont au nombre de quatre : la connaissance que biosimilaires et princeps présentent une même efficacité et surtout une même tolérance, de même que de savoir que ce ne sont pas

des critères objectifs qui expliquent le non-maintien sous biosimilaires sont déterminants dans la décision d'initier fréquemment les biosimilaires. Il en est de même de la bonne connaissance de la notion d'extrapolation.

Lorsque confrontés au choix de réaliser la substitution – et à l'exception près de la bonne connaissance du principe d'extrapolation – ce n'est pas tant le fait d'avoir de bonnes connaissances théoriques sur les biosimilaires que d'avoir certaines « **croyances** » ou convictions les concernant, qui détermine le fait de substituer : il en est ainsi de l'absence de crainte de perte d'efficacité, et de la confiance de la bonne tolérance du biosimilaire. Il en est également ainsi d'une attitude plus « volontariste » des substitueurs, qui ne voient pas comme un frein le fait de changer le traitement d'un patient en rémission.

Le premier obstacle à la réalisation de la substitution réside dans la sensation de ne pas avoir suffisamment de temps en consultation pour en expliquer le principe au patient. De manière intéressante, les rhumatologues réalisant fréquemment la substitution ne voient pas le manque de temps comme une entrave à sa réalisation, et ils sont logiquement plus enclins à suivre davantage de patients sous biothérapie.

B. Forces et limites de l'étude :

1. Forces de l'étude:

A notre connaissance, cette étude sur les biosimilaires en lien avec la perspective du prescripteur est la première en France depuis l'étude de Beck en 2015 (17). Son articulation autour des trois axes principaux que sont les pratiques, les connaissances théoriques et les croyances des rhumatologues français en lien avec les médicaments biosimilaires offre une perspective originale et actuelle de l'étude des comportements de prescription des biosimilaires en France.

2. Limites de l'étude :

Au vu du faible effectif de rhumatologues ayant répondu au questionnaire (environ 3% des rhumatologues en France), notre étude manque de puissance. Les conclusions que l'on peut en tirer sont donc soumises à caution, et nécessiteraient pour être corroborées, qu'un nombre plus important de rhumatologues y participe. Nous espérons que la diffusion récente du questionnaire par le biais des lettres d'information du CRI et possiblement du SNMR (Syndicat National des Médecins Rhumatologues) nous permettra d'affiner ces résultats en touchant un plus large public.

Dans notre étude le mode d'exercice hospitalier et les rhumatologues des régions ouest et sud-ouest sont sur-représentés. La diffusion du questionnaire par l'entremise du SNMR contribuera peut-être à corriger ce biais de recrutement.

La recherche des facteurs associés à l'initiation et à la substitution des biosimilaires n'a pas été réalisée en analyse multivariée, et il est probable que certains facteurs associés aux comportements de prescription ne soient plus significatifs pris isolément, d'autant que de nombreux facteurs sont communs entre les groupes initiateurs et substitueurs. Par ailleurs et avec du recul, la modalité de réponse « Moyennement d'accord » n'était pas judicieuse car elle a rendu plus difficile l'analyse statistique associée à la recherche des facteurs prédictifs d'initiation et de substitution.

VI. Conclusion :

Depuis plusieurs années, les médicaments biosimilaires connaissent une croissance importante et leur part dans la pharmacopée rhumatologique ne cesse de progresser.

A l'instar de tout médicament, leur portée dépend avant tout de leur prescription effective par les cliniciens.

L'étude que nous avons réalisée, sous forme d'un auto-questionnaire complété par une centaine de rhumatologues français, a permis de dresser un état des lieux de la situation rhumatologique française en la matière. Les rhumatologues interrogés ont une bonne connaissance des biosimilaires et les prescrivent en confiance, ce qui n'était pas le cas il y a encore quelques années.

Ils initient fortement les biosimilaires (78.5%) et les substituent moins souvent (69.4%). Si le principal déterminant d'une forte initiation des biosimilaires réside dans la bonne connaissance théorique de leurs différents aspects, ce sont les « croyances » personnelles des rhumatologues qui influencent le plus la réalisation effective de la substitution.

L'essor des biosimilaires marque un tournant important dans notre spécialité. Une bonne information de la communauté rhumatologique à leur sujet contribuera à fortifier les connaissances des prescripteurs et à dissiper les fausses croyances freinant leur plus large diffusion.

VII. Bibliographie :

1. ansm etat des lieux sur les médicaments biosimilaires - Recherche Google [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=ansm+etat+des+lieux+sur+les+m%C3%A9dicaments+biosimilaires&oq=ansm+etat+des+lieux+sur+les+m%C3%A9dicaments+biosimilaires&aqs=chrome..69i57.6460j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
2. Biologics Market Size Forecast | Industry Growth Report, 2018-2025 [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biologics-market>
3. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
4. Marina Cavazzana-Calvo DD. Les biomédicaments [Internet]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-biomedicaments--9782130588221.htm>
5. Semeraro M. Principe de biothérapies: :34.
6. Improving access to biologic medicines through biosimilars (9 min read) | Sandoz [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sandoz.com/stories/access-medicines/improving-access-biologic-medicines-through-biosimilars>
7. Y avait-il des médecins à la préhistoire ? [Internet]. L'Homme en questions - Musée de l'Homme. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <http://lhommeenquestions.museedelhomme.fr/fr/y-avait-il-medecins-prehistoire>
8. Ducourthial G. [Dioscorides: in the beginning of the Materia Medica]. Rev Prat. 31 mars 2005;55(6):689-93.
9. Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... : De quoi faut-il parler ? MS Médecine Sci ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2014 Vol 30 N° 5 P 567-575 [Internet]. 2014 [cité 5 oct 2019]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/8404>
10. Les biomédicaments 1re partie : cadre général Manon Broutin et Hervé Watier - Recherche Google [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Les+biom%C3%A9dicaments+1re+partie+%3A+cadre+g%C3%A9n%C3%A9ral+Manon+Broutin+et+Herv%C3%A9+Watier&oq=Les+biom%C3%A9dicaments+1re+partie+%3A+cadre+g%C3%A9n%C3%A9ral+Manon+Broutin+et+Herv%C3%A9+Watier&aqs=chrome..69i57.483j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
11. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals. :38.
12. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2014;2014:561459.
13. Agency UP-S-Z. Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques [Internet]. Faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: http://www.medecine.upsud.fr/fr/formations/formation_continue/diplomes_universite/etudes-approfondies-polyarthrites.html

14. Research C for DE and. Biosimilars [Internet]. FDA. 2019 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
15. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. avr 2017;77(6):671-7.
16. Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I, Gumbiner B, MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *mAbs*. 2015;7(2):286-93.
17. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs*. avr 2013;31(2):479-87.
18. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 20 déc 2012;120(26):5111-7.
19. Les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-439.html>
20. Research C for DE and. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>
21. Scherlinger M, Pellegrin J-L, Germain V, Lazaro E, Duffau P, Schaevebeke T, et al. [Biosimilars in France, to understand the stakes in order to use them well]. *Rev Med Interne*. janv 2019;40(1):5-8.
22. Mehr SR, Zimmerman MP. Is a Biologic Produced 15 Years Ago a Biosimilar of Itself Today? *Am Health Drug Benefits*. déc 2016;9(9):515-8.
23. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. mars 2013;72(3):315-8.
24. Lee H, Yim D-S, Zhou H, Peck CC. Evidence of effectiveness: How much can we extrapolate from existing studies? *AAPS J*. juin 2005;7(2):E467-74.
25. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J*. janv 2014;16(1):22-6.
26. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2 avr 2016;18:82.
27. Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. juin 2003;124(7):1774-85.
28. Tilg H, Moschen A, Kaser A. Mode of function of biological anti-TNF agents in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther*. juill 2007;7(7):1051-9.
29. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry. Scientific considerations in

- demonstrating biosimilarity to a reference product (draft). Rockville: Food and Drug Administration; 2012 [Ref list]
30. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: World Health Organization; 2009 [Ref list]
 31. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):601-8.
 32. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. nov 2004;50(11):3432-43.
 33. Bitoun S, Nocturne G, Ly B, Krzysiek R, Roques P, Pruvost A, et al. Methotrexate and BAFF interaction prevents immunization against TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1463-70.
 34. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. nov 2002;24(11):1720-40; discussion 1719.
 35. Maillère B, Delluc S, Ravot G. La prédiction de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 janv 2012;28(1):82-8.
 36. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. déc 2013;72(12):1947-55.
 37. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. :10.
 38. Uhlig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(suppl_4):iv49-62.
 39. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf*. janv 2014;37(1):9-18.
 40. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (revision 1). 22 May 2014. - Recherche Google [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=European+Medicines+Agency.+Guideline+on+Similar\[...\]](https://www.google.com/search?q=European+Medicines+Agency.+Guideline+on+Similar[...])
 41. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
 42. 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. *Lancet Lond Engl*. 10 2017;389(10086):2304-16.
 43. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar

- etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* févr 2019;78(2):192-200.
44. Sigurdardottir V, Svärd A. Repeated switches between reference product etanercept and biosimilar do not affect disease activity or retention rate of etanercept over 24 months - a cohort study with historical controls. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2019;86(4):529-30.
 45. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1 févr 2008;65(2):220-31.
 46. Tweehuysen L, van den Bemt BJB, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2018;70(1):60-8.
 47. Faut-il substituer un traitement en cours par un biosimilaire coûte que coûte ? - EM|consulte [Internet]. [cité 12 jun 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1269038>
 48. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther.* déc 2017;4(2):209-18.
 49. Scherlinger M, Langlois E, Germain V, Schaevebeke T. Acceptance rate and sociological factors involved in the switch from originator to biosimilar etanercept (SB4). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):927-32.
 50. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJB, Vriezekolk JE, Teerenstra S, van den Hoogen FHJ, et al. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2018;70(9):1408-18.
 51. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA.* 8 févr 2012;307(6):567-8.
 52. Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2018;77(2):165.
 53. *evaluat pharma world preview 2014 outlook to 2020 - Recherche Google* [Internet]. [cité 12 jun 2019]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=evaluat+pharma+world+preview+2014+outlook+to+2020&oq=evaluat+pharma+world+preview+2014+outlook+to+2020\[...\]](https://www.google.com/search?q=evaluat+pharma+world+preview+2014+outlook+to+2020&oq=evaluat+pharma+world+preview+2014+outlook+to+2020[...)
 54. Schaevebeke T, Pham T, Richez C, Wendling D. Biosimilars: An opportunity. Position statement of the French Rheumatology Society (SFR) and Inflammatory Rheumatic Disease Club (CRI). *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2018;85(4):399-402.
 55. EULAR 2018 – Biosimilars: the future of rheumatology? (Lisa Lishman) [Internet]. epgonline.org. [cité 30 juill 2019]. <https://www.epgonline.org/uk/blogs/post/eular-2018-biosimilars.html>
 56. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French

- Web-Based Survey. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* déc 2016;30(6):585-92.
57. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017;33(12):2160-72.
 58. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:519-30.
 59. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* oct 2017;31(5):447-59.
 60. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* août 2017;88:252-61.
 61. Teeple A, Ellis LA, Huff L, Reynolds C, Ginsburg S, Howard L, et al. Physician attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online physician survey in the United States. *Curr Med Res Opin.* avr 2019;35(4):611-7.
 62. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2017;26(5):570-7.
 63. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis.* nov 2016;10(11):1362-5.
 64. Narayanan S, Nag S. Likelihood of use and perception towards biosimilars in rheumatoid arthritis: a global survey of rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2016;34(1 Suppl 95):S9-11.
 65. Jacomet C, Allavena C, Peyrol F, Pereira B, Joubert LM, Bagheri H, et al. Perception of antiretroviral generic medicines: one-day survey of HIV-infected patients and their physicians in France. *PloS One.* 2015;10(2):e0117214.
 66. Frantzen L, Cohen J-D, Tropé S, Beck M, Diebold R, Sittler M, et al. FRI0126 Patients' concerns about and perception of biosimilars in rheumatology : a french survey. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2018;77(Suppl 2):608-608.
 67. Pouillon L, Socha M, Demore B, Thilly N, Abitbol V, Danese S, et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):739-49.
 68. 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.* 2016;10:937-48.
 69. 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.* août 2017;76(8):1426-31.

* * *

VIII. Table des illustrations :

Figure 1 – échelles de grandeur entre médicaments :.....	9
Figure 2 – variabilité naturelle entre 3 lots de biomédicaments :.....	1Erreur ! Signet non défini.
Figure 3 – Processus de comparabilité en 3 étapes :.....	16
Figure 4 – nombre de modifications du procédé de fabrication depuis l'enregistrement :.....	17
Figure 5 – les dix pôles de dépense de médicaments les plus importants à l'horizon 2020.....	26
Figure 6 – économies potentielles en fonction de la différence de prix relative moyenne entre princeps et biosimilaire.....	27
Figure 7 : Pourcentage d'initiation de la forme biosimilaire.....	30
Figure 8 : Substitution.....	31
Figure 9 : % de substitution.....	31
Figure 10 : non-maintien, question de la part objective.....	33
Figure 11 : extrapolation, connaissance.....	33
Figure 12 : extrapolation, confiance.....	34
Figure 13 : patients, perspective médico-économique.....	35
Figure 14 : confiance, biosimilaire vs générique.....	35
Figure 15 : biosimilaires, recul.....	36
Figure 16 : substitution, risque d'immunogénicité.....	36
Figure 17 : substitution, risque d'inefficacité.....	37
Figure 18 : substitution, risque de majoration des effets indésirable.....	37
Figure 19 : substitution, volonté de ne pas changer le traitement.....	37
Figure 20 : substitution, temps.....	37
Tableau 1 : Profil 1 (Initiation de biosimilaires \geq 90%)	Erreur ! Signet non défini.8
Tableau 2 : Profil 2A (Réaliser la substitution).....	Erreur ! Signet non défini.9
Tableau 3 : Profil 2B (Réaliser la substitution \geq 75% du temps).....	40

IX. Annexes :

Annexe 1 – questionnaire :

Chers Consæurs, chers Confrères,

Nous réalisons une étude visant à mieux connaître les pratiques des rhumatologues français - hospitaliers ou libéraux - quant à l'usage des biosimilaires. L'étude se présente sous forme d'un questionnaire d'une vingtaine de questions, certaines optionnelles. Les réponses sont anonymes.

Le temps de remplissage est estimé à 10 minutes. Nous vous serions très reconnaissants de prendre ces quelques minutes pour le compléter.

Merci d'avance pour votre participation.

Professeur Elisabeth GERVAIS, Interne Arnaud DE CHATEAUBRIANT.

Partie A: Partie I

A1. Quelle est votre tranche d'âge?

< 30 ans

30 - 39 ans

40 - 49 ans

50 - 59 ans

> 60 ans

A2. Sélectionnez votre genre:

Féminin

Masculin

A3. Nombre d'années d'exercice:

< 10 ans

10 - 19 ans

20 - 29 ans

> 30 ans

<p>A4. Nombre approximatif de patients suivis sous biotherapie:</p>	<p>< 10 <input type="checkbox"/></p> <p>10 - 49 <input type="checkbox"/></p> <p>50 - 100 <input type="checkbox"/></p> <p>> 100 <input type="checkbox"/></p>
<p>A5. Quel est votre mode d'exercice?</p>	<p>Hospitalier <input type="checkbox"/></p> <p>Liberal <input type="checkbox"/></p> <p>Mixte <input type="checkbox"/></p>
<p>A6. Dans quelle ville se situe votre CHU de référence habituel?</p> <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%;"></div>	
<p>Partie B: Partie II</p>	
<p>B1. Dans le cadre de ma pratique professionnelle, je suis amené(e) à initier des biothérapies:</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>
<p>B2. Lorsque j'initie une biothérapie, et si j'ai le choix entre la forme Princeps ou la forme Biosimilaire, je prescris la forme Biosimilaire dans:</p>	<p>100% des cas <input type="checkbox"/></p> <p>90% des cas <input type="checkbox"/></p> <p>75-90% des cas <input type="checkbox"/></p> <p>50-75% des cas <input type="checkbox"/></p> <p>25-50% des cas <input type="checkbox"/></p> <p>10-25% des cas <input type="checkbox"/></p> <p>< 10% des cas <input type="checkbox"/></p>
<p>B3. Lorsque vous prescrivez un biosimilaire en 1ere intention, informez-vous votre patient du caractère "biosimilaire" du traitement?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>

B4. Lorsque je vois en consultation un patient sous ENBREL ou HUMIRA il m'arrive de réaliser la substitution vers un biosimilaire:

Oui

Non

B5. SI oui, dans:

100 % des cas

75 - 90 % des cas

50 - 75 % des cas

25 - 50 % des cas

< 25 % des cas

B6. Informez-vous votre patient lors de la réalisation de cette substitution?

Oui

Non

B7. Si oui, donnez-vous cette information:

Oui Non

A l'oral?

A l'écrit?

B8. Concernant la substitution d'un biosimilaire à un princeps:

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas
Les études sont insuffisantes pour réaliser systématiquement une substitution si cela est possible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les risques d'immunogénicité sont plus importants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il y a des risques de perte d'efficacité du traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il y a des risques de majoration des effets indésirables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne veux pas changer le traitement d'un patient en rémission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sélectionne le profil des patients à qui je propose un switch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il y a des risques de moindre adhérence du patient au traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je n'ai pas assez de temps en consultation pour expliquer au patient le principe du switch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'envisagerais plus volontiers une substitution s'il existait une valorisation financière en contrepartie du temps consacré et du coût économisé à la sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas
Si l'affection du patient est contrôlée de manière durable je substituerai un biosimilaire au princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si plusieurs biosimilaires d'un même princeps existent, j'en choisis un et un seul pour l'ensemble de mes patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La substitution devrait être possible par un pharmacien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Partie C: Partie III

C1. D'une manière générale, comment qualifieriez-vous votre niveau de connaissance concernant les biosimilaires?

Tres bon	Bon	Moyennement bon	Faible	Tres faible
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C2. Je me sens capable d'expliquer au patient les caractéristiques et les bénéfices des biosimilaires:

Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C3. Un biosimilaire

	Oui	Non	Je ne sais pas
Est structurellement identique à son princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Est produit par synthèse chimique et via un procédé de production reproductible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne présente pas de différences cliniquement significatives en terme d'efficacité comparé à son princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne présente pas de différences cliniquement significatives en terme de tolérance comparé à son princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne présente pas de différences cliniquement significatives en terme d'immunogénicité comparé à son princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les raisons de non maintien sous traitement biosimilaire sont essentiellement liées à une moindre efficacité objective (CRP, nombre d'articulations gonflées etc...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un biosimilaire est prescrit avec la même fréquence d'administration et la même posologie que son princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les rhumatologues libéraux peuvent légalement réaliser une substitution d'un princeps à un biosimilaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il y a plus de variabilité entre les lots d'un même biosimilaire comparé aux lots de son princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C4. Pour qu'un biosimilaire soit approuvé par l'agence européenne du médicament, les critères retenus sont:

	Oui	Non	Je ne sais pas
Le biosimilaire et le princeps doivent avoir des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) comparables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Oui	Non	Je ne sais pas
Le biosimilaire et le princeps doivent avoir une structure primaire (séquence d'acides aminés) identique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le biosimilaire et le princeps doivent être directement comparés au sein d'une étude de phase 3 dans chacune des indications pour lesquelles le princeps a obtenu l'AMM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le biosimilaire et le princeps doivent être directement comparés au sein d'une étude de phase 3, idéalement dans l'indication la plus sensible, et ne pas avoir montré de différences significatives en terme d'efficacité et de tolérance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Partie D: Partie IV

D1. Veuillez indiquer votre niveau de confiance concernant les biosimilaires dans les aspects suivants:

	Tout à fait confiance	Confiance	Moyennement confiance	Pas confiance	Pas du tout confiance	Sans opinion
Leur efficacité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leur tolérance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leur traçabilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

D2. Veuillez indiquer votre degré de confiance quant au principe d'"Extrapolation" (principe par lequel un biosimilaire peut obtenir l'AMM pour toutes les indications du princeps en étant évalué par une étude clinique comparative dans une des indications du princeps considérée comme représentative):

Tout à fait confiance	<input type="checkbox"/>
Confiance	<input type="checkbox"/>
Moyennement confiance	<input type="checkbox"/>
Pas confiance	<input type="checkbox"/>
Pas du tout confiance	<input type="checkbox"/>
Sans opinion	<input type="checkbox"/>

D3. Concernant les biosimilaires, veuillez indiquer votre degré d'accord avec les propositions suivantes:

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Sans opinion
L'usage des biosimilaires pourrait permettre d'importantes réductions de coûts du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les prix des biosimilaires et des princeps sont maintenant suffisamment proches pour que la différence en terme de réduction des dépenses de santé soit négligeable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les patients sont sensibles aux économies de santé que la substitution de leur traitement par un biosimilaire pourrait entraîner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Sans opinion
Il existe une certaine pression de prescription des biosimilaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il manque encore du recul sur l'usage des biosimilaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai plus confiance dans la prescription d'un biosimilaire que d'un générique de manière générale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une molécule moins chère implique souvent une moindre qualité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Partie E: Partie V

E1. Que pensez-vous être les principales raisons de non maintien sous biosimilaire?

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Sans opinion
La suspicion du patient de bénéficier d'un traitement de qualité inférieure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La crainte de moindres efficacité ou tolérance par le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La crainte de moindres efficacité ou tolérance par le rhumatologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'absence de conviction personnelle du rhumatologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De moindres efficacité ou tolérance objectives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un effet nocebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une communication médicale rhumatologue-patient non optimisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une communication insuffisante des pouvoirs publics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E2. Ressentez-vous des freins à la prescription de biosimilaires?

Oui

Non

E3. Si oui, préciser votre degré d'accord avec les propositions suivantes:

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Sans opinion
Manque d'essais cliniques sur les profils d'efficacité/tolérance/immunogénicité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manque d'essais cliniques de substitutions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manque de confiance concernant la notion d'extrapolation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risque de moindre adhérence du patient devant la préférence pour le princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Sans opinion
Risque de moindre observance du traitement par les patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temps insuffisant pour expliquer au patient le principe des biosimilaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manque de valorisation financière pour le prescripteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E4. Selon vous quelles seraient les initiatives à entreprendre pour favoriser la prescription des biosimilaires en général?

	Tout à fait d'accord	D'accord	Moyennement d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Sans opinion
Réaliser plus d'études cliniques comparatives entre biosimilaires et princeps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réaliser plus d'études de substitution princeps-biosimilaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conférences d'information par un rhumatologue expert aux rhumatologues en général	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conférences d'information par un rhumatologue expert aux patients concernés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Campagnes de sensibilisation des patients par les autorités de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Favoriser les filières d'éducation thérapeutique spécifiques par un(e) IDE ou un(e) pharmacien(ne)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénéficier de brochures simplifiées validées par les autorités de santé pour les rhumatologues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénéficier de brochures simplifiées validées par les autorités de santé pour les patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rendre les prescriptions de biosimilaires obligatoires par les autorités de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Favoriser les incitatifs financiers (valorisation de consultation dédiées, retours financiers dans les services hospitaliers etc...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci beaucoup pour vos réponses!

* * *

X. Serment d'Hippocrate :

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

* * *