



Les biosimilaires... Mais c'est quoi ?



Par Sonia Tropé, directrice
avec la validation du Pr René-Marc FLIPO,
Rhumatologue, CHRU Lille

**L'évolution des traitements
médicamenteux, notamment
en rhumatologie, a conduit à
l'arrivée des biomédicaments
et plus récemment
des biosimilaires dans
l'arsenal thérapeutique...
mais de quoi s'agit-il ?**

Depuis de nombreuses années, l'ANDAR réalise un travail considérable d'information sur les médicaments



disponibles pour lutter contre la polyarthrite rhumatoïde. Nous vous avons ainsi accompagnés afin de « bien comprendre vos traitements pour mieux vivre avec » à l'image de la collection éponyme de fiches d'information que nous avons développée depuis la fin des années 2000. Cette collection a vu le jour après l'arrivée des « nouveaux traitements » comme on les appelait alors ; Rémicade, Enbrel et Humira ouvraient le bal et étaient rapidement suivis par Mabthera, Ro-actemra, Cimzia, Orenzia, Simponi... mais en quoi ces traitements étaient-ils nouveaux ?

Jusque-là, les seuls traitements disponibles étaient de « petites molécules » produites par la synthèse chimique, mais avec les progrès technologiques, développer des médicaments à partir de micro-organismes vivants comme des bactéries ou des cellules, est devenu possible. Par exemple, l'insuline fait partie des biomédicaments mais, déjà complexe, elle est de composition plus simple que les traitements utilisés en rhumatologie. A titre de comparaison, la masse molaire de l'infliximab est presque 25 fois plus grosse que celle de l'insuline.

Quand le brevet d'un biomédicament tombe dans le domaine public soit 10 ans après sa première commercialisation, des laboratoires peuvent produire des médicaments dits « similaires ». Ces traitements ne seront pas confondus avec des génériques car leur nature biologique, c'est à dire issue du vivant comme on l'a vu, ne les rend pas copiables à l'identique à la

différence des traitements chimiques.

Pour pouvoir être commercialisés, ces biosimilaires doivent démontrer un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité similaire au médicament d'origine, dit « de référence ». Cette démonstration faite, les prescripteurs peuvent proposer à leurs patients de passer d'un médicament de référence à son biosimilaire (ce que l'on appelle l'interchangeabilité), de même ils peuvent en faire la recommandation dès le démarrage d'un biomédicament, ce qui est désormais l'usage. Cette étape se fera naturellement dans le cadre d'une décision partagée comme pour tout traitement.

Depuis 2015, les médicaments doivent être prescrits en Dénomination Commune Internationale (DCI), c'est à dire plus simplement par le nom de la molécule, par exemple « paracétamol ». Par contre, la prescription d'un biomédicament (qu'il soit de référence ou similaire) doit se faire aussi en nom de marque (c'est à dire le nom commercial donné par le laboratoire qui le produit) afin de garantir une bonne traçabilité.

Vous l'aurez compris, ces médicaments n'apportent aucune amélioration par rapport au médicament original mais permettent une mise en concurrence avec un effet sur les prix non négligeables car leurs coûts sont très élevés ce qui représente une opportunité pour le système de santé soumis à de fortes contraintes économiques.



Biomédicaments biosimilarisés disponibles

Biomédicaments biosimilarisés autorisés dans la PR en France

ADALUMAB	HUMIRA - Abbvie	AMGEVITA - Amgen	IMRALDI - Biogen	HYRIMOZ - Sandoz	HULIO - Mylan
Anti-TNF (voie sous-cutanée) Excipients ▶	Mannitol Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables(ppi)	Acide acétique glacial Saccharose Polysorbate 80 Hydroxyde de sodium Eau pour prép. injectables	Acide citrique monohydraté Histidine, Chlorhydrate histidine monohydraté, Polysorbate 20, Citrate de sodium, Sorbitol, Eau pour prép. injectables(ppi)	Acide citrique monohydraté Histidine, Chlorhydrate histidine monohydraté, Polysorbate 20, Citrate de sodium, Sorbitol, Eau pour prép. injectables(ppi)	Glutamate monosodique Méthionine, Sorbitol, Polysorbate 80, Acide chlorhydrique, Eau pour prép. injectables(ppi)
Présentation ▶	seringues pré-remplies : 20 mg dans 0,2 ml 40 mg dans 0,4 ml 80 mg dans 0,8 ml stylos pré-remplis : 40 mg dans 0,4 ml 80 mg dans 0,8 ml	seringues pré-remplies : 20 mg dans 0,4 ml 40 mg dans 0,8 ml stylos pré-remplis : 40 mg dans 0,8 ml	seringues pré-remplies : 40 mg dans 0,8 ml stylos pré-remplis : 40 mg dans 0,8 ml	seringues pré-remplies : 40 mg dans 0,8 ml stylos pré-remplis : 40 mg dans 0,8 ml	seringues pré-remplies : 40 mg dans 0,8 ml stylos pré-remplis : 40 mg dans 0,8 ml flacon 40 mg dans 0,8 ml avec seringue vide

Notes : 1. D'autres biosimilaires sont actuellement autorisés en Europe et arriveront peut-être ultérieurement en France. HALIMATOZ (Sandoz) et HEFIYA (Sandoz). Deux autres ont eu leur AMM retiré par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : CYLTEZO (Boehringer) et SOLYMBIC (Amgen).
2. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium sont en quantités infimes pour ajuster le pH de la solution (le pH est une unité de mesure d'acidité allant de 1 à 14).

ETANERCEPT	ENBREL - Pfizer	BENEPALI - Biogen	ERELZI - Sandoz
Anti-TNF (voie sous-cutanée) Excipients ▶	Saccharose Chlorure de sodium Chlorhydrate d'arginine Phosphate monosodique dihydraté Phosphate disodique dihydraté Eau pour préparations injectables(ppi)	Saccharose Chlorure de sodium Phosphate monosodique monohydraté Phosphate disodique heptahydraté Eau pour préparations injectables(ppi)	Acide citrique anhydre Citrate de sodium dihydraté Saccharose, Chlorhydrate de L-Lysine Chlorure de sodium, Acide chlorhydrique Hydroxyde de sodium Eau pour préparations injectables(ppi)
Présentation	seringues pré-remplies : 25 mg dans 0,5 ml, 50 mg dans 1 ml stylos pré-remplis : 50 mg dans 1 ml stylos pré-remplis : 25 mg dans 0,5 ml flacons : 10 mg de poudre et seringue de 1 ml flacons : 25 mg de poudre et seringue de 1 ml	seringues pré-remplies : 25 mg dans 0,5 ml, 50 mg dans 1 ml stylos pré-remplis : 50 mg dans 1 ml	seringues pré-remplies : 25 mg dans 0,5 ml, 50 mg dans 1 ml stylos pré-remplis : 50 mg dans 1 ml

Notes : 1. LIFMIOR (Pfizer) est un autre biosimilaire autorisé en Europe.
2. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium sont en quantités infimes pour ajuster le pH de la solution (le pH est une unité de mesure d'acidité allant de 1 à 14)

INFLIXIMAB	REMICADE - MSD	INFLECTRA - Pfizer	REMSIMA - Biogaran	FLIXABI - Biogen
Anti-TNF (en perfusion) Excipients ▶	Phosphate disodique Phosphate monosodique Polysorbate 80 Saccharose	Phosphate monosodique monohydraté Phosphate disodique dihydraté Polysorbate 80 Saccharose	Phosphate monosodique monohydraté Phosphate disodique dihydraté Polysorbate 80 Saccharose	Phosphate monosodique monohydraté Phosphate disodique heptahydraté Polysorbate 80 Saccharose

Note : ZESSLY(Novartis) est un biosimilaire autorisé en Europe pour lequel La HAS a émis un avis sur le service médical rendu (SMR).

RITUXIMAB	MABTHERA - Roche	TRUXIMA - Biogaran	RIXATHON - Sandoz
Anti-Lymphocytaire (en perfusion) Excipients ▶	Hyaluronidase recombinante humaine L-histidine Chlorhydrate de L-histidine monohydraté α,α-tréhalose dihydraté L-méthionine Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables(ppi)	Chlorure de sodium Citrate trisodique dihydraté Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables(ppi)	Citrate de sodium Polysorbate 80 Chlorure de sodium Hydroxyde de sodium Acide chlorhydrique Eau pour préparations injectables(ppi)

Note : Il existe 4 autres biosimilaires autorisés en Europe, dont 3 réservés à la cancérologie. Seul RIXIMYO (Sandoz) est pour la rhumatologie.

▶ Biomédicaments de référence, biomédicaments ▶ Biosimilaires - Tableaux validés par le D^r Guillaume Servant, Rhumatologue CH Dreux.



Quand les lois s'en mêlent et que les associations interrogent...



Par Sonia Tropé, directrice de l'ANDAR

L'arrivée des biosimilaires en rhumatologie s'est faite à bas bruit... Comme l'ANDAR est présente sur les congrès internationaux de rhumatologie depuis de nombreuses années, nous avons commencé à voir des communications scientifiques sur le sujet et de nouveaux acteurs industriels proposant des informations sur cette « nouveauté ». Les lois sont strictes et les industriels ne peuvent pas communiquer sur leur produit très longtemps avant sa commercialisation. Le temps pour la communauté rhumatologique de réaliser de quoi il retournait et les biosimilaires étaient là... retour sur 6 ans de mobilisation pour l'ANDAR.

■ **2014** : A l'initiative de l'ANDAR, un groupe d'experts que nous avons baptisé CERBER (Comité d'Etude et de Réflexion sur les Biosimilaires en Rhumatologie) a été mis en place. Nous avons convié rhumatologues (hospitaliers et libéral), biologiste, pharmaciens, juriste, infirmière et patients. Le premier support d'information pluri-professionnel et pluri-sponsors, à destination des patients sur les biosimilaires est né de cette collaboration, en totale indépendance éditoriale.

■ **2015** : L'ANDAR et 7 autres associations interpellent la ministre de la santé pour garantir une information et une sécurité optimales.

« L'arrivée des biosimilaires dans les options thérapeutiques de nos pathologies permettra de réaliser des économies de santé dont nous sommes conscients. Cependant, leur mise en place suscite des préoccupations que nous souhaitons porter à votre connaissance. » Nous abordons alors le principe d'extrapolation, l'immunogénicité, la traçabilité, la pharmaco-

vigilance, l'information et la substitution... Nous demandons que le décret d'application de l'article 47 tienne compte de nos remarques :

- La présence d'études observationnelles dans toutes les indications principales des traitements référencés.
- La non substitution par le pharmacien et le maintien des biosimilaires en prescription.
- L'information obligatoire par le prescripteur sur ce qu'est un biosimilaire, cette obligation d'information ne devra pas être déléguée aux hôpitaux de jour ou aux infirmières.
- L'accord préalable du patient avant toute interchangeabilité en cours de traitement, dans le cadre d'une décision médicale partagée.

Sans oublier en conclusion : « La concertation avec les associations concernées permettra de garantir la confiance indispensable de la part des malades mais aussi des différents professionnels de santé impliqués, encore réticents à aborder ce sujet avec leurs patients. Nous ne souhaitons pas que le débat sur la précaution et l'information soit détourné et que le sentiment d'une médecine « au rabais » éclabousse l'arrivée des biosimilaires, comme cela a été le cas pour les génériques qui subissent encore des amalgames ancrés ».

■ **Octobre 2016** : Les mêmes associations se mobilisent à nouveau sous l'impulsion de l'ANDAR et de l'AFA-Crohn-RCH à la publication de l'article 50 du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2017.



Un premier article de loi

L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 donne notamment la possibilité au pharmacien de substituer un biosimilaire à un biomédicament de référence, à la condition de respecter trois conditions principales :

- la substitution est réalisée en initiation de traitement et de manière à garantir la continuité du traitement avec un même médicament ;

• le médecin prescripteur n'a pas exclu la substitution ;

• lorsqu'il substitue, le pharmacien inscrit le nom du médicament sur l'ordonnance et en informe le prescripteur.

Cette loi était soumise à décret pour préciser les modalités de ces conditions. Un décret qui n'a jamais été publié rendant ainsi la loi inapplicable.

Quand les lois s'en mêlent et que les a



« alors que l'article 47 du PLFSS 2014 conditionnait la substitution (la substitution est réalisée en initiation de traitement et de manière à garantir la continuité du traitement avec un même médicament ; le médecin prescripteur n'a pas exclu la substitution ; lorsqu'il substitue, le pharmacien inscrit le nom du médicament sur l'ordonnance et en informe le prescripteur), le projet d'article 50 du PLFSS 2017 fait de la substitution la règle et de la non-substitution l'exception en suivant le modèle, pourtant montré en contre-exemple, des génériques. Il est étrange que l'exposé des motifs qui en aucun cas ne statue sur la subs-

titution soit aussi différent du texte de loi ! Est-ce un mauvais copié-collé du décret sur les génériques ? Est-ce une malencontreuse erreur ? Dans les récents débats sur les biosimilaires toutes les parties prenantes y compris les pharmaciens étaient favorables à la non substitution.

Autre point : si ces motifs reprennent en substance la mise au point de l'ANSM de mai 2016, qui ne représente pas des recommandations comme l'a indiqué l'ANSM elle-même, il n'est pas fait mention d'une partie qui nous apparaît pourtant essentielle : Si le choix entre deux médicaments biologiques

(médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

A noter que nous restons dans l'attente d'une précision de ces garanties dans l'article de loi. De plus, et dernier point, si l'interchangeabilité peut être envisagée sous conditions, la substitution par le pharmacien n'est aucunement abordée dans la mise au point de l'ANSM. » La conclusion reste dans



Un second article qui fait de la substitution la règle, comme pour les génériques...

PLFSS 2016 - Article 50

(source : www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp)

Le chapitre V du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° L'article L. 5125-23-2 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. L. 5125-23-2. - Dans les cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique ou un médicament administré par voie inhalée à l'aide d'un dispositif, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement".

« Lors de l'initiation ou du renouvellement du traitement, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. » ;

2° Le septième alinéa de l'article L. 5125-23-3 est supprimé.

Exposé des motifs

Actuellement, la loi contraint le prescripteur et le pharmacien à avoir recours, en cours de traitement, au même médicament biologique que celui initialement délivré, ce qui limite significativement le développement des médicaments biologiques similaires (« bio-similaires »), c'est-à-dire pour lesquels la sécurité et l'efficacité attendue sont les mêmes que celles du traitement initialement proposé.

Dans un rapport de mai 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a pris acte de l'évolution rapide des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et sécurité des médicaments biologiques similaires. L'agence ne s'oppose désormais plus à l'interchangeabilité en cours de traitement entre deux médicaments biologiques, et notamment entre un médicament biologique et l'un de ses biosimilaires, tant que des conditions minimales d'information et de consentement du patient, de surveillance médicale et de traçabilité, sont réunies.

Suivant l'évolution de la position de l'ANSM, la présente mesure vise à rendre possible, en cours de traitement, le changement d'un médicament biologique par un médicament biologique qui lui est similaire. Ce changement en cours de traitement est placé sous la responsabilité du prescripteur.

La mesure générera des économies pour l'assurance maladie, en permettant de tirer parti de l'arrivée dans le domaine public de nombreux brevets de médicament de référence issus des biotechnologies et en donnant la possibilité aux établissements de mieux adapter leurs appels d'offre à leurs choix de prescription et ainsi de faire pleinement jouer la concurrence entre les produits disponibles.

Enfin, en permettant de développer le marché des médicaments biosimilaires, cette mesure réduira les risques de rupture de stock et les éventuelles tensions qui peuvent exister sur le marché des médicaments biologiques, compte tenu des difficultés inhérentes à leur production.



Associations interrogent...

la même ligne que précédemment « A l'heure de la démocratie sanitaire tant voulue par nos tutelles, il est surprenant qu'elles ne tiennent absolument pas compte de nos avis et demandes passées, malgré notre insistance, malgré nos multiples interventions dans des colloques, tables rondes, nos réflexions avancées sur le sujet dans nos associations.

Nous restons toujours à votre disposition pour en parler et échanger avec vous afin de construire ensemble la réussite de l'arrivée des biosimilaires en France sans passage en force et sans oublier les premiers concernés : les malades ».

■ **Novembre 2016** : Les associations rappellent leur position à la Ministre de la Santé et cette fois la Société Fran-

çaise de Rhumatologie et le Syndicat National des Médecins Rhumatologues co-signent le courrier à l'invitation de l'ANDAR.

■ **2017** : L'ANDAR intègre le groupe de réflexion « biosimilaires » avec différents acteurs de santé.

■ **Décembre 2018** : L'ANDAR a mené en collaboration avec l'AFS (Association Française des Spondyloarthropathies) et France Psoriasis un travail participatif durant l'été pour élaborer 10 positions sur les biosimilaires avec la contribution de près de 80 acteurs associatifs et les communiques au congrès français annuel de rhumatologie, après sélection par le comité scientifique. L'occasion de les transmettre à la presse et surtout à la nouvelle Ministre de la Santé, Madame

Agnès Buzyn à qui nous partageons nos réflexions et inquiétudes : sur les biomédicaments à prescription initiale hospitalière et la substitution, sur les changements itératifs qui pourraient en découler, les zones de confidentialités non encore généralisées dans les pharmacies, sur la confiance des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques en leur médecin avant tout... Mais aussi au sujet des incitations et expérimentations dont les résultats étaient encore attendus, le potentiel du rôle des spécialistes libéraux dans la démarche.

■ **Octobre 2019** : L'ANDAR invite les associations à se mobiliser plus largement (à retrouver en page 11).

ANDAR-AFS-France Psoriasis : 10 positions sur les biosimilaires en rhumatologie

1. Les biosimilaires représentent une opportunité pour réduire les dépenses dans un système de santé contraint. Les patients sont sensibles à l'argument économique
2. La proposition d'un biosimilaire en initiation de traitement relève de la décision de prescription, avec les mêmes obligations que toute autre prescription
3. Le statut de biosimilaire n'est pas honteux et ne doit pas être dissimulé au patient pour éviter les questions qu'il est en droit de se poser
4. Le biosimilaire ne doit pas faire l'objet d'une information supplémentaire à celle donnée sur les biomédicaments référents tout comme il ne fait pas l'objet d'une traçabilité différente, cependant sa nature similaire doit être précisée pour permettre au patient d'exercer son choix libre et éclairé.
5. Être informé et donner son accord représente pour les malades un facteur d'adhésion au traitement
6. Le changement de médicament en cours de traitement doit se faire en accord avec le patient, avec une information préalable claire et loyale
7. Les incitations mises en place en France ne doivent pas empêcher les PS de mettre en place le processus de décision partagée qui comprend le choix de la molécule et son coût mais aussi la maniabilité/adaptation du dispositif médical et des accompagnements du patient proposés
8. Les prescripteurs doivent avoir une attitude cohérente entre l'Intraveineuse et la sous-cutanée pour transmettre un message clair sur la place du BS dans l'actuelle stratégie thérapeutique des RIC.
9. Si les malades sont majoritairement ouverts à l'utilisation des BS pour des raisons sociétales sans retour individuel, les prescripteurs doivent également adopter une attitude équivalente sans nécessairement attendre un retour financier au niveau local.
10. Les biosimilaires ont fait l'objet de travaux sur un potentiel effet nocebo. Les professionnels de santé devront malgré tout systématiquement tenir compte des PRO (retours des patients) pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement sans jugement et sans les disqualifier à cause de leur subjectivité.

Comment les instances soutienn



Par Sonia Tropé, Directrice de l'ANDAR
Validation par le Pr Pascal Paubel,
Service évaluations pharmaceutiques
et bon usage, Ageps - AP-HP, faculté de
pharmacie de Paris,
institut Droit et santé,
Inserm UMRS 1145

Si les patients ont largement confirmé leur souci des coûts liés aux médicaments avec une adhésion d'emblée au principe d'économie pour la moitié d'entre eux, quelles modalités les instances dirigeantes ont-elles mis en place pour assurer le développement du marché des biosimilaires en France ?

Pour développer l'utilisation des biosimilaires, le législateur a pré-

vu dans la loi de financement de la sécurité sociale 2014, que les pharmaciens pourraient substituer une prescription de biomédicament de référence par un de ses biosimilaires au moment de la délivrance du médicament.

Après de nouvelles modifications introduites par le législateur dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017, il a été constaté que les conditions de traçabilité, d'information du prescripteur et d'utilisation du dossier pharmaceutique prévues par la loi étaient peu réalisables en pratique actuellement. Plusieurs associations de malades ([voir nos articles pages 7 et 11 sur la mobilisation de l'ANDAR](#)) ayant fait part de leur désaccord sur la substitution par les biosimilaires, le décret n'a jamais été publié, rendant caduque cette possibilité pour les pharmaciens d'officine. Ainsi, les tutelles, suivant les positions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), ont préféré faire le choix du prescripteur

pour accompagner les patients vers l'utilisation du biosimilaire.

Le Ministère des solidarités et de la santé a posé un objectif de 70 % de prescription de biosimilaires en initiation et encourage l'interchangeabilité, c'est à dire le passage d'un médicament d'origine à un de ses biosimilaires. Il prévoit également des mesures incitatives auprès des Agences Régionales de Santé (ARS) au sujet de l'information et la promotion des biosimilaires. Dans cette logique, la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 du gouvernement vise un taux de pénétration global des biosimilaires de 80 % en 2022 pour les Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV), c'est à dire prescrites à l'hôpital, mais délivrées en pharmacie de ville. Dans notre cas, il s'agit ici de l'étanercept et de l'adalimumab ([voir le tableau page 4](#)).

A cela s'ajoute un dispositif d'intéressement spécifique aux médicaments biosimilaires initié en 2018, notamment concernant l'étanercept mais aussi l'insuline glargine dans un premier temps, puis étendu à l'adalimumab début 2019.

Deux dispositifs sont proposés :

- pour les établissements signataires du Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) un dispositif général d'intéressement. Ainsi, en contrepartie de l'utilisation de biosimilaires, les établissements reçoivent 20 % de l'écart de prix entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence, soit 30€ pour l'étanercept ;





ent les biosimilaires ?

• pour quelques établissements sélectionnés : un dispositif expérimental d'incitation direct à un ou plusieurs services de soins, dénommé « article 51 », dispositif mis en place suite à la loi de financement de la sécurité sociale 2018. Ainsi, en contrepartie de l'utilisation de biosimilaires, les établissements reçoivent 30 % de l'écart de prix entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence, soit 45,00 € pour l'étanercept et 43,035 € pour l'adalimumab. Dans cette expérimentation qui devrait durer trois ans et être évaluée en 2022, il est prévu un indicateur d'évaluation sur l'information des patients, sur la prescription en dénomination commune internationale (nom de la molécule active), sur l'utilisation des biosimilaires et la production de preuve des moyens de communication employés. Un ensemble de sujets réunis sous un seul indi-

icateur difficile à interpréter au regard du sujet qui nous occupe !

D'autre part, sans être une incitation spécifique, l'article 51 permet de soutenir des initiatives innovantes des services de soins hospitaliers. Ainsi, de nombreux services hospitaliers de rhumatologie ont soumis un projet portant sur les biosimilaires. A ce jour, 30 établissements de santé ont été retenus dans le cadre de cette expérimentation pour l'étanercept et 40 pour l'adalimumab !

Du côté de la ville, certains biomédicaments comme l'insuline sont prescrits en médecine générale et pour assurer un recours au biosimilaire, une rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) a été mise en place. Ces modalités de rémunération sont utilisées de longue date en médecine libérale, mais dans le cas de l'insuline, cela ne s'est pas révélé particulièrement efficace.

Concernant les spécialistes libéraux, l'ouverture récente du renouvellement annuel de la prescription de certains biomédicaments (anti-TNF- α) au spécialiste libéral est aussi une opportunité pour les tutelles de les impliquer pour augmenter le recours aux biosimilaires (*voir l'interview du D^r Senbel en page 14*).

Cependant, tous les hôpitaux n'ont pas attendu la mise en place de ces mesures pour utiliser les biosimilaires. Et certains médecins assurent ne pas souhaiter recevoir d'incitation et préférer simplement se mobiliser dans le même effort citoyen que les malades qui les acceptent.

En conclusion, les tutelles ont mis en place différentes mesures entre objectifs et incitations, pour soutenir le marché des biosimilaires qui a la difficile mission de contribuer directement et indirectement, par la baisse des prix imposée aux biomédicaments de référence, à une réduction des dépenses de santé (plusieurs dizaines de millions d'euros d'économies sont attendus chaque année grâce aux médicaments biosimilaires). Une mission d'autant plus complexe qu'elle doit relever le défi d'une utilisation à 80 % tout en respectant les lois de santé publique qui défendent le droit du patient à prendre les décisions qui le concernent dans le cadre d'une décision partagée avec son médecin, mais aussi l'ensemble de l'équipe soignante...

Ainsi, comme pour les génériques, il n'est pas exclu qu'un jour on arrive à des mesures radicales pour le patient, avec le droit de refuser certes, mais des conditions de remboursement telles que ce droit deviendrait factice...



Centres d'expérimentation : Quelle application possible aux biosimilaires ?



Entretien avec le Pr Thierry Thomas, Chef du service de rhumatologie, CHU St Etienne - Par Sonia Tropé

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2018 a introduit, en son article 51, un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits. Et ce, dès lors que ces nouvelles organisations contribuent à améliorer le parcours des patients, l'efficacité du système de santé, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé.

Pr Thomas, vous avez été sélectionné par le ministère pour être centre d'expérimentation sur un projet biosimilaires...

■ Pourquoi avez-vous choisi d'avoir recours à l'article 51 ?

L'objectif du recours à l'article 51 est double. D'une part, il est comptable car il permet un reversement supplémentaire à celui prévu par la procédure CAQES (*Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins, voir pages 8 et 9*) ; mais surtout, il assure un intéressement aux équipes médicales. On s'assure ainsi d'une mobilisation plus grande des médecins dans une démarche d'engagement et d'implication avec une dynamique d'équipe incluant le personnel soignant qui favorise l'utilisation des biosimilaires.

■ Comment avez-vous mis en place cette candidature ?

Nous avons déjà l'expérience du principe de reversement pour les médicaments à dispensation hospitalière avec l'infliximab biosimilaire, à travers un accord entre assurance maladie et hô-

pital. Nous avons obtenu en interne de notre direction que ce reversement soit mis au crédit du service spécifiquement. Avec l'article 51, nous avons donc eu l'opportunité de mettre en place la même chose pour les prescriptions hospitalières délivrées en ville (PHEV) biosimilarisées, c'est à dire l'etanercept puis l'adalimumab. Nous avons proposé cette démarche à la direction qui nous a suivis et a collaboré avec notre équipe pour déposer un dossier de candidature. Avec deux ou trois autres centres, dont le CHU de Nantes, nous avons d'ailleurs suggéré une procédure d'incitation comparable pour les PHEV un an avant la parution de l'article 51 et les modalités mises en place sont au minimum en ligne avec les propositions faites alors à l'assurance maladie et au ministère.

Dans tous les cas, nous étions très tôt en relation avec les autorités de santé et les premiers dans notre région à rencontrer la cellule mise en place au niveau de l'Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes. Nous avons ainsi travaillé sur un projet etanercept avec ce comité qui se composait de représentants de l'assurance maladie, et de différents services de l'ARS.

Le temps de tout mettre en action et d'avoir l'aval de tous, cela a demandé plusieurs mois de travail. Mais nous étions prêts au moment de la parution de l'appel d'offre et c'est toujours bien d'être dans l'anticipation pour répondre ensuite dans les délais à ces procédures !

Pour le second appel à projet concernant l'adalimumab, indépendamment du premier, c'était plus simple car nous avions l'expérience et connaissions les modalités. Cela a donc été aussi plus rapide de proposer un dossier enrichi des données sur les précédents biosimilaires.

■ Pouvez-vous nous expliquer votre projet ?

L'idée est de fonctionner comme toute entité économique avec la nécessité d'avoir le meilleur compte de résultats possible pour pouvoir porter ensuite des projets à la direction en position favorable. La réversion y contribue incontestablement. On n'a pas monté le projet pour financer une action précise mais pour permettre de soutenir globalement le service. Notre compte de résultat étant bon, nous a ainsi aidé dans le maintien de temps soignants dédiés d'éducation thérapeutique du patient, du développement de notre équipe au sein du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) avec trois postes d'assistants, dans notre communication interne sur les biosimilaires au sein du GHT.

Indirectement cela a aussi permis la mobilisation des équipes avec un discours plus cohérent et motivant. Cela crée une dynamique elle aussi positive avec des équipes qui ont un peu plus de chances de voir aboutir leurs projets et ainsi de travailler plus en confiance.

Il faut souligner que cette approche était, pour nous, facilitée par une véritable acculturation intégrant l'aspect médico-économique dans la gestion de notre structure par toute l'équipe. Depuis une douzaine d'années, nous poursuivons le double objectif d'une optimisation de la prise en charge des malades et d'une amélioration continue de notre gestion financière, aidée en cela par des comptes de résultats analytiques réguliers et précis que nous discutons en équipe et des conférences budgétaires semestrielles avec notre direction.

Il n'y a cependant pas de notion di-



recte de rentabilité. C'est une responsabilisation des équipes médicales et de soins pour améliorer la pertinence des soins tout en gardant la main sur notre pratique. Ça me paraît ressembler à une démarche d'efficacité et c'est stimulant !

■ Comment êtes-vous devenu un « expert » en gestion ?

(Rires) Il suffit de s'y intéresser ! A notre niveau, la comptabilité ça reste un problème d'entrées et de sorties. Ce qui est passionnant, c'est d'identifier les lignes qui posent problème, et sur lesquelles on peut avoir une action. Il

faut alors analyser nos pratiques, identifier les sources d'amélioration et prioriser les actions à mener... motiver les gens à y prendre part...

■ Combien de temps cette expérimentation va-t-elle durer ?

Elle va durer 3 ans. A mon sens, si les établissements de l'expérimentation montrent que l'objectif fixé est atteint et de façon plus satisfaisante que les établissements hors expérimentation, on peut espérer que le principe soit généralisé. Si ce n'est pas le cas, elle sera arrêtée ou peut-être intégrée comme

une des cibles des CAQES... avec moins de retours pour les équipes qui sont pourtant au cœur de la démarche et au contact des malades.

**Rendez-vous en 2021
pour le savoir !**

15 associations se mobilisent contre la substitution des biomédicaments !



Par Sonia Tropé

L'ANDAR et 4 autres associations (AFA-Crohn-RCH, Europa Donna France, France Psoriasis, Ligue Française contre la Sclérose en plaques) dans des domaines aussi variés que la neurologie, la gastro-entérologie, la dermatologie et l'oncologie ont tenu une conférence de presse début octobre pour sensibiliser l'opinion publique et les décideurs politiques à la question de la substitution des biomédicaments à l'officine. Une communication à laquelle 10 autres associations* ont souscrit !

Notre voix a été entendue par la Ministre de la Santé et l'Assemblée Nationale : la suppression de l'article de loi qui prévoyait cette modalité depuis 2014 mais dont le décret d'application n'a jamais été publié, a été voté ! Madame Agnès Buzyn a tenu compte de tous nos arguments et prévoit dans l'année à venir un travail collégial de tous les acteurs impliqués sur le sujet y compris les associations !

Retrouvez le détail de notre position dans le fac-similé des 3 pages de tribune sur la prochaine page.

Une mobilisation reprise dans différents médias et notamment l'émission de la 5 « Allo docteurs » mais aussi l'excellente chronique santé de CNews, par le D^r Brigitte Milhau qui a parfaitement partagé notre position dans son édition du 7 octobre (Cf. captures écran en page 12).

De son côté le Parisien a couvert le sujet dans un reportage paru le dimanche 6 octobre, l'occasion pour notre secrétaire générale de livrer son témoignage (Cf. l'article du parisien en page 13, avec l'aimable autorisation de la journaliste Elsa Mari).

Notre mobilisation est une suite logique des démarches et travaux entamés depuis plusieurs années sur le sujet de la substitution et plus largement des biosimilaires pour garantir le meilleur accompagnement de tous les patients.

Vous pouvez également retrouver la réflexion collaborative menée par l'ANDAR, l'AFS (spondyloarthrites) et France Psoriasis l'année dernière et la position déjà forte de nos associations : www.polyarthrite-andar.com/interassociative-biosimilaires (voir ANDARInfos n° 67).

* ACS (Action contre les Spondylarthropathies), AFL+ (Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes), AFS (Association France Spondyloarthrites), Asthme & allergie, Cancer contribution, France Lymphome Espoir, Inflam'oeil, KOURIR (Association pour les enfants atteints d'arthrite chronique juvénile), Lupus France, Spondyloaction.



Substitution des médicaments biologiques par des biosimilaires en officine : les malades inquiets pour leur sécurité et leur bien-être !

Paris, le 7 octobre 2019

De nombreux malades atteints de cancers ou de maladies chroniques invalidantes prennent des médicaments dits « biologiques ». Ces traitements de nouvelle génération, issus d'organismes vivants produits grâce à des procédés biotechnologiques, sont une réelle opportunité pour combattre des maladies graves, difficiles à contrôler, qui ont un impact majeur sur l'espérance de vie et la qualité de vie de centaines de milliers de personnes...

Quand le brevet de ces biomédicaments tombe dans le domaine public, les industriels sont autorisés à produire des médicaments dits « similaires » à ne pas confondre avec des génériques car leur nature biologique ne les rend pas copiables à l'identique. Pour pouvoir être commercialisés, les biosimilaires doivent démontrer un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité similaire au médicament d'origine, dit « de référence ». De fait, ces médicaments n'apportent aucune amélioration par rapport au médicament original mais permettent une mise en concurrence avec un effet non négligeable sur les prix. L'arrivée sur le marché des biosimilaires a reçu un écho favorable dans les associations de patients qui sont sensibles à l'argument économique et à la maîtrise des dépenses de santé et qui, par principe, ne sont donc pas opposées à leur utilisation. Néanmoins, s'oppose aujourd'hui à la substitution en officine des médicaments biologiques estimant que la substitution en officine ne pourra se faire qu'au dépend de la sécurité et du bien-être des malades.

Nous estimons que l'initiation d'un traitement avec le choix d'un médicament biologique de référence ou du biosimilaire doit intervenir dans le cadre d'une décision partagée avec le médecin prescripteur. Cette décision conjointe peut aussi avoir lieu en cours de traitement dans ce qu'on peut nommer comme « interchangeabilité ».

La substitution permet au pharmacien d'officine de dispenser au patient un traitement générique équivalent au traitement prescrit par le médecin. Les syndicats de pharmaciens officinaux et les industriels commercialisant les biosimilaires défendent à tout prix la possibilité de pouvoir substituer aussi les médicaments biologiques en officine. Il apparaît utile et important de rétablir certaines vérités face à un discours qui affiche la volonté de s'inscrire dans une démarche de services aux patients alors que les associations de patients sont largement et publiquement opposés à une substitution non contrôlée.

La communication ambiante autour de la possibilité de pouvoir substituer un médicament biologique par biosimilaire propose une vue partielle et partielle de la situation, présentant la substitution comme solution miracle au développement des biosimilaires et donc à l'équilibre des comptes sociaux alors que le seul avantage économique nouveau serait en fait au bénéfice des pharmaciens d'officine.

¹ ACS (Action contre les Spondylarthropathies), AFL (Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes), AFS (Association Française Spondylarthroses), Asthme & allergie, Cancer contribution, France Lymphome Espoir, Infam œil, KOURIR (Association pour les enfants atteints d'arthrite chronique juvénile), Lupus France, Spondylaoction.

La substitution est par ailleurs avancée comme rempart à une hypothétique pénurie de médicament, ce qui reste un argument très discutable et peu fondé. Si l'on regarde du côté des médicaments chimiques, de nombreux exemples récents montrent que les ruptures concernent aussi bien des principes que des génériques.

D'autre part, si le principe actif des médicaments est équivalent, les dispositifs médicaux d'administration, eux, sont différents au sein d'un même groupe biosimilaire. Le passage d'un médicament de référence à un biosimilaire ou d'un biosimilaire à un autre biosimilaire nécessite à chaque fois un apprentissage. L'officine n'offre pas systématiquement les conditions nécessaires et indispensables à cet apprentissage, alors même que toutes les pharmacies n'ont pas encore de zone de confidentialité. Par ailleurs, avec un très faible volume de médicaments dispensés dans chaque classe, quelle expérience pourrait faire valoir les pharmacies pour accompagner au mieux les malades ?

Une étude conduite par le Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel² auprès des pharmaciens français rapporte que seulement 3 % des pharmaciens interrogés considéraient leur connaissance des biomédicaments comme très bonne alors qu'un tiers la déclarait même mauvaise.

Dans ces conditions, comment ne pas voir alors la substitution comme un enjeu politique plus encore qu'un atout pour les comptes sociaux et non comme un meilleur accompagnement pour les malades ? Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'aucun pays en Europe n'a fait ce choix.

L'enjeu aujourd'hui n'est pas de créer de la confusion mais de dépasser un débat mal posé, motivé uniquement par des intérêts économiques ou corporatistes.

Les biosimilaires sont une opportunité à saisir pour réellement redéfinir la relation entre les malades et l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans leur accompagnement. Chacun a un rôle à jouer dans la décision médicale partagée, et les pharmaciens, médecins et infirmiers en sont des acteurs clés, garants de la confiance que le malade veut bien leur accorder. Aussi, permettre la substitution en pharmacie de ville est une « fausse bonne idée » et un risque majeur de fragiliser une pénétration dont le développement est satisfaisant, en brouillant inutilement les messages auprès des malades.

Compte tenu de tous ces éléments, L'AFSA - Crohn - RCH (Association François Aupetit, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), L'ANDAR (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde), EUROPA DONNA FRANCE (Association contre le cancer du sein), France Psoriasis et la Ligue Française contre la Sclérose En Plaques se positionnent fermement :

- ❌ Contre la substitution des biomédicaments en officine
- ✅ Pour le maintien d'une proposition de biosimilaire par le médecin dans le cadre d'une décision partagée
- ✅ Pour le respect des lois de santé publique relatives aux droits des patients
- ✅ Pour des mesures favorables aux économies de santé, respectueuses des malades.

² La lettre du CVAO, n°11, novembre 2018

Dans les maladies chroniques, le médicament devient notre compagnon du quotidien qui réclame une véritable démarche d'appropriation et d'acceptation. Ce processus peut être long et conditionne l'adhésion au médicament, c'est un enjeu essentiel de la prise en charge.

Le ministère de la santé a lancé une politique incitative à la prescription des biosimilaires à l'hôpital au travers notamment d'expérimentations. Les premiers résultats sont parus et sont très encourageants : la prescription de médicaments biosimilaires est à la hausse dans la quasi-totalité des CHU de l'expérimentation. Globalement, les biosimilaires sont très bien acceptés en initiation de traitement et cela bénéficie également à l'acceptation de l'interchangeabilité. Or, comme la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) le rappelait encore récemment, la prescription hospitalière conditionne l'utilisation des biosimilaires en ville et la récente ouverture du renouvellement de certains biosimilaires complexes jusqu'alors réservé aux praticiens hospitaliers (Prescription Initiale Hospitalière) aux spécialistes libéraux sera une occasion supplémentaire de développer le recours aux biosimilaires.

Les biosimilaires présentent certes des opportunités pour la collectivité, au regard des économies qu'ils permettent à l'assurance maladie, toutefois, leur développement dans de bonnes conditions nécessite prudence et vigilance.

Les biomédicaments sont des médicaments complexes. Nous nous opposons à la substitution des biosimilaires en pharmacie de ville. L'initiation et une possible interchangeabilité doivent uniquement être réservées aux prescripteurs !

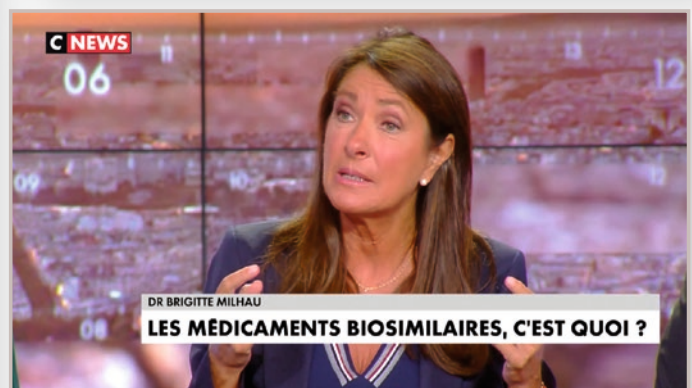
La prescription de biosimilaires vient s'inscrire dans la relation de confiance entre les malades le plus souvent atteints de pathologies graves et chroniques et le médecin qui les accompagne dans le cadre du colloque singulier. Transférer le sujet en dehors de ce cadre aurait des effets délétoires comme nous l'a montré l'expérience des génériques provoquant une érosion durable de la confiance des malades.

Toutes les associations de patients s'accordent sur le fait que l'efficacité du traitement est aussi directement liée à sa compréhension et à son acceptation. La possibilité d'interchangeabilité ne doit rester ouverte qu'au médecin et à lui seul. Comme l'initiation du traitement, elle doit se faire dans le cadre d'une décision médicale partagée.

L'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament insiste sur les précautions nécessaires à prendre avec les médicaments biosimilaires pour un usage en toute sécurité. La traçabilité est un impératif que la substitution en officine ne permet pas de garantir notamment en raison des changements itératifs liés aux changements de fournisseurs. En effet, les officinaux ont la possibilité de changer de biosimilaires à chaque commande au gré des accords commerciaux qui leurs sont proposés par leurs différents fournisseurs. Ces changements de fournisseur sont impossibles à éviter alors que très peu d'études ont été faites pour mesurer les conséquences pour le malade. L'une des conséquences de ces changements est que l'imputation d'éventuels effets indésirables devient alors impossible.

Les associations de patients opposées à la substitution laissée au libre choix en officine, demande le maintien d'une prescription qui ne se contente pas de la Dénomination Internationale Commune (DIC) comme pour les traitements chimiques moins complexes.

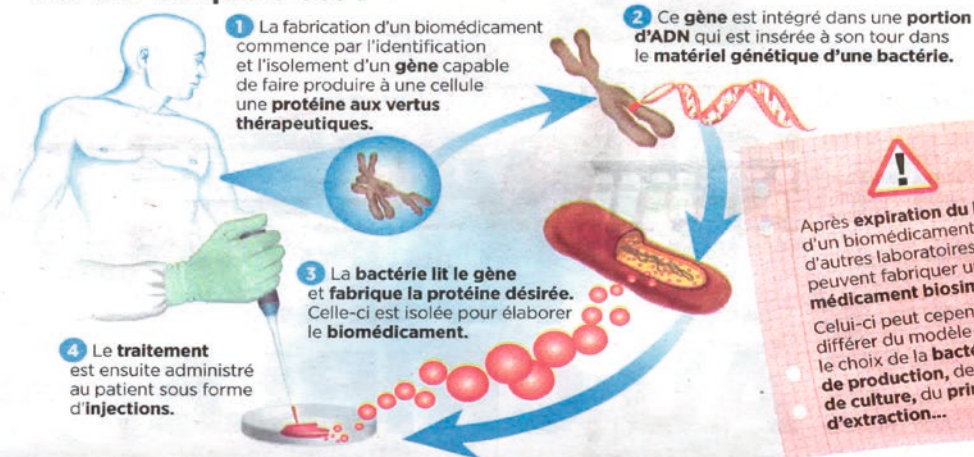
La loi prévoit que la substitution en officine serait assortie d'une information au médecin prescripteur. Une précaution indispensable mais totalement irréalisable tant la mise en place promet d'être hasardeuse : joindre le médecin, sécuriser l'information, tracer l'éventuel refus, impacter le délai de délivrance... Le Dossier Médical Partagé est encore loin d'être un vecteur satisfaisant avec 5 millions de dossiers ouverts sur une population de 67 millions d'habitants !



TOUCHE PAS À MES BIOMÉDICAMENTS

Des patients montent au créneau pour que les pharmaciens n'aient pas la possibilité de substituer leur traitement complexe par des copies moins chères.

Qu'est-ce que c'est ?



PAR ELSA MARI

Le contexte

Dans son projet de financement de la Sécurité sociale, présenté le 20 octobre, le ministère de la Santé veut supprimer une loi de 2014 qui autorise les pharmaciens à remplacer des traitements très sophistiqués, les biomédicaments, par leurs copies, les biosimilaires. Ce texte n'a jamais été appliqué mais la perspective de son annulation entraîne une mobilisation des pharmaciens qui veulent garder ce droit, au grand dam des associations de patients qui tiennent une conférence de presse demain. « Ce n'est pas que l'on s'oppose à ce texte mais on le supprime parce qu'il est flou et mal construit, nous explique-t-on du côté du ministère. On préfère d'abord concerter tous les acteurs, patients, pharmaciens sur ce sujet. »

ON LES APPELLE des biomédicaments et, depuis vingt ans, ces traitements à vie ont changé le quotidien de centaines de milliers de patients. Si elles ne les guérissent pas, ces injections contrôlent leur pathologie chronique. Grâce à elles, les articulations de nombreuses victimes de rhumatismes inflammatoires ne se détruisent plus, les malades de Crohn ne sont plus obligés de se faire enlever l'intestin, les cancers avancés sont stabilisés. Une révolution. Mais elles ont un prix, autour de 10 000 € le traitement par an.

Il y a quelques années, des équivalents 25 à 40 % moins chers, appelés biosimilaires, sont apparus sur le marché. Impossible de les nommer génériques car ces thérapies, obtenues grâce à des cellules vivantes, ne permettent pas d'arriver à des copies exactes comme c'est le cas avec des molécules chimiques (voir l'infographie ci-dessus).

Le problème est qu'aujourd'hui les pharmaciens voudraient pouvoir substituer les copies aux médicaments ori-

ginaux. Hors de question, tonnent aujourd'hui quinze associations, à la veille de leur conférence de presse. Elles craignent que, sans connaissance du dossier médical des malades, cela mette en danger leur santé déjà fragile. Parmi elles, l'Association nationale de défense contre la polyarthrite rhumatoïde (Andar), Europa Donna France (contre le cancer du sein), France Psoriasis, la Ligue française contre la sclérose en plaques. « Cela doit rester le rôle du médecin », clament-elles.

Des biosimilaires proposés mais pas imposés

« On propose un biosimilaire aux patients que l'on connaît bien, qui acceptent et dont la pathologie est contrôlée », réagit Thierry Schaefferbeke, chef du service de rhumatologie du CHU de Bordeaux (Gironde). Dans 10 à 20 % des cas, ils demandent à revenir à l'ancien traitement. On respecte alors leur choix, explique le professeur, inquiet que cette décision puisse revenir

également aux pharmaciens. « Actuellement, ils exercent une vraie pression », constate-t-il, précisant d'emblée qu'il ne s'agit pas d'une guerre de tranchées, d'une croisade antipharmaciens. « Le plus important, c'est l'intérêt du patient. »

« On ne veut pas servir de cobayes »

Dans certains cas, interchanger avec un médicament similaire peut même entraîner des infections. « Que feront les malades si un effet indésirable survient ? » s'inquiète Sonia Tropé, directrice de l'Andar.

Autre conséquence : le remplacement trop fréquent de traitement n'est pas recommandé. Or pour un biomédicament, il existe parfois cinq, huit jusqu'à dix produits similaires. « L'énorme risque, c'est de changer tous les trois mois de traitement en fonction de ce que le pharmacien, d'une officine à l'autre, a dans son réfrigérateur ! Même si les différences entre les produits sont minimes, elles exis-

tent. Il n'y a pas d'étude sur ces conséquences », renchérit Dominique Debiais, vice-présidente d'Europa Donna France, elle-même ancienne pharmacienne.

« On ne veut pas servir de cobaye », dit-elle, pointant du doigt l'intérêt financier des blouses blanches. « Dès qu'ils substituent un traitement, ils touchent de l'argent de l'Assurance maladie. » Si l'ordre des pharmaciens n'a pas souhaité répondre à nos questions, du côté des officines, on contre-argumente sans s'attarder sur la question économique. « Le médicament, c'est la spécialité du pharmacien ! défend Gilles Bonnefond, président du syndicat Uspo. Pour quoi on nous refuse ce droit, quel est l'argument scientifique ? »

« On comprend que les patients ne veulent pas changer un traitement qui marche, réagit Daniel Roederer, le directeur des opérations du laboratoire Biogaran, qui commercialise des biosimilaires. Mais il faut faire confiance aux pharmaciens, ce sont des experts ! »



Le témoin « Je ne veux pas qu'on prenne des décisions dans mon dos »

Nathalie
ATTEINTE DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Quand Nathalie est tombée malade, il y a vingt ans, les biothérapies arrivaient à peine sur le marché. « Je n'ai pas pu en bénéficier et je me suis très vite abîmée », dit l'ancienne assistante des ressources humaines chez Total de 53 ans, placée en invalidité

pour une polyarthrite rhumatoïde. Alors qu'elle vient d'accoucher de son premier enfant, sa maladie auto-immune se déclenche et détruit à une allure folle ses articulations. Prothèse à la cheville, greffe du pied droit, vis dans les mains... Sa vie sociale se referme peu à peu jusqu'à « l'éclaircie » avec, enfin, la prise de biomédicaments en 2004, des injections dans le pli du ventre tous les quinze jours. « Oh, sourit

l'habitante de Montreuil (Seine-Saint-Denis). J'ai vécu huit années quasi normalement, à faire du vélo, à nager, c'était des moments d'euphorie ! » Jusqu'au jour où son organisme fabrique des anticorps contre son traitement miracle. Alors, il faut en tester un autre puis changer à cause des effets secondaires, car son taux de cholestérol s'envole. Aujourd'hui, Nathalie en est déjà au sixième.

Malgré sa canne qui soutient son corps douloureux, sa pathologie, sous contrôle, ne grignote plus ses os. Il y a un an et demi, elle est donc passée aux médicaments similaires avec succès. « Ils fonctionnent bien, mais c'était une décision collégiale entre le patient et le médecin et non celle du pharmacien. Nous, ce qu'on demande, c'est d'être informé. Je ne veux pas qu'on prenne des décisions dans mon dos ! »

Biosimilaires : quelle place pour



Par Sonia Tropé,
Directrice de l'ANDAR

**L'opportunité que
représentent les biosimilaires
pour les économies de santé ne
fait plus de doute.
Si les services hospitaliers
les utilisent depuis 2015,
qu'en est-t-il
des spécialistes libéraux ?**

**Questions au D^r Eric Senbel,
rhumatologue libéral et
attaché à l'Assistance Publique
des Hôpitaux de Marseille,
vice-président du conseil
national professionnel de
rhumatologie, chargé du
dossier des biosimilaires auprès
du Syndicat National des
Médecins Rhumatologues**

**D^r Senbel,
où en sommes-nous avec les
biomédicaments au cabinet ?**

A ce jour, un rhumatologue libéral à 100 %, c'est à dire sans vacation dans un service hospitalier, ne peut pas initier de biomédicament ni de traitement chimique ciblé (anti-JAK).

Suite à des discussions avec la Caisse d'Assurance Maladie dans le but de désengorger les hôpitaux et d'éviter de renvoyer les patients au centre hospitalier chaque année, il est désormais possible de renouveler un traitement par anti-TNFa, qui est la classe thérapeutique la plus anciennement

utilisée dans notre spécialité (mais également en gastro-entérologie et dermatologie).

Bien sûr c'est une ouverture intéressante et un premier pas vers le renouvellement de l'ensemble des biomédicaments administrés en sous-cutané vers lequel nous tendons. Pour autant, la prescription initiale reste un sujet car nous estimons que la communauté libérale (dont la moitié a une vacation à l'hôpital et peut donc prescrire un biomédicament dans ce cadre) est parfaitement formée. En effet, les plus jeunes ont une formation universitaire adaptée et rappelons-le, commune à celle de nos confrères hospitaliers, et les plus anciens ont l'expérience requise. Un espoir donc pour les années à venir de voir la situation évoluer.

**Comment voyez-vous
votre rôle dans l'utilisation
des biosimilaires ?**

Notre rôle se limitera donc pour le moment à l'interchangeabilité. A partir du moment où on est amenés à renouveler un traitement qui fonctionne bien (sinon, on ne le renouvelle évidemment pas) avec des critères d'évaluation cliniques et biologiques objectifs, et que le patient est satisfait, il est possible de l'accompagner vers un biosimilaire. La relation tissée avec le rhumatologue traitant libéral vu régulièrement permet d'avoir une discussion ouverte et franche sur cette éventualité mais aussi d'aborder le sujet tranquillement sur plusieurs consultations au besoin. Mais il ne faut pas sous-estimer les freins que peuvent avoir les patients mais aussi les médecins. Car même si les économies à réaliser sont importantes et cruciales

pour le système de santé, il reste beaucoup plus simple de ne rien changer ! Car même si techniquement la prescription est en soi un acte simple, sortir de sa zone de confort, pour chacune des deux parties, relève toujours du défi. Comme je le disais, le biosimilaire reste une alternative souhaitable vu les sommes en jeu et il est important que les libéraux s'y intéressent et s'en emparent pour contribuer aussi à cette dynamique.

**Quel modèle vertueux
imaginez-vous
pour le développement
de l'utilisation
des Biosimilaires en ville ?**

L'idée est de créer une dynamique positive pour le rhumatologue qui va s'impliquer dans une démarche à laquelle il n'est pas habitué et qui relève plus du médico-économique que du médical. Et pour le patient qui accepte de changer, il faut que l'incitation soit réelle dans l'intérêt des deux.

Il y a donc deux façons de voir la situation. Soit le médecin, qui va dégager du temps pour accompagner son patient, pourrait être incité par une Rémunération sur les Objectifs de Santé Publique (comme pour l'insuline en médecine générale). Ce qui est un modèle gagnant pour la collectivité car globalement ce sont des économies réalisées et une contribution à développer l'utilisation des biosimilaires qui sont des molécules concernant beaucoup de spécialités aujourd'hui et plus encore demain.

Soit on envisage une mise en place d'incitation directe à très court terme, ce qui est un moteur non négligeable de motivation du médecin mais on



le spécialiste libéral ?

l'accompagne aussi d'une incitation structurelle favorable à l'organisation des soins. Ainsi, on pourrait imaginer qu'une part des incitations soient allouées sous forme de crédits à l'amélioration du parcours de soins, à l'information, l'éducation thérapeutique... sur le modèle de ce qui se pratique à l'hôpital dont une partie est reversé à la structure et une autre au service pour son fonctionnement, du matériel ou des infirmières d'Éducation Thérapeutique par exemple. Dans notre approche, ce serait ainsi une partie pour le médecin, une partie pour le parcours de soins.

Mais à ce stade ce sont encore des discussions en cours avec les tutelles pour mettre en œuvre les meilleures modalités. L'objectif reste d'être efficace tout de suite mais aussi dans le temps, dans l'intérêt de tous. Car n'oublions pas que les biomédicaments

d'aujourd'hui sont les biosimilaires de demain, donc c'est un enjeu majeur pour tous et pour les années à venir.

De ce fait, que pensez-vous de la substitution par les pharmaciens ?

Pour nous, médecins libéraux, cela n'a pas de sens aujourd'hui de l'envisager. La démarche de changement vers un traitement moins coûteux est nécessaire mais il faut s'assurer que les conditions soient réunies pour que le patient continue à adhérer à son traitement. Si l'on force la main ou que la confiance est fragilisée, on court à l'échec et cela impliquera rejet des biosimilaires et refus. Nous parlons ici de traitements très complexes et de maladies qui le sont tout autant. On ne peut pas envisager un change-

ment sans connaître la maladie... Peu d'anti-TNFa sont délivrés dans une officine en moyenne, quelle expertise pourront avoir les pharmaciens de ville alors ? De même sur le dispositif d'injection qui varie d'un biosimilaire à l'autre. L'effet nocebo sera également moins à craindre en s'appuyant sur un prescripteur avec lequel les liens se sont tissés et qui connaît les enjeux de la maladie que l'on traite.

Mais il est clair que les autorités de santé ont pour mission de réduire les dépenses et si médecins et patients ne s'impliquent pas ensemble dans cette démarche, il sera plus difficile d'éviter une substitution autoritaire... A nous de jouer pour que le modèle centré sur le prescripteur dans le cadre d'une décision partagée avec le patient reste la règle !



La SFR prend position sur la substitution par le pharmacien



Communiqué de la Société Française de Rhumatologie sur la substitution d'une biothérapie originale par un biosimilaire (disponible sur <https://sfr.larhumatologie.fr>)

Le 28 octobre, alors que le sujet est débattu dans l'hémicycle, la société savante de rhumatologie publie un communiqué dans lequel elle développe 7 arguments clés et prend une position cohérente avec celle des associations de malades...



©Photobeeps - stock.adobe.com

La Société Française de Rhumatologie souhaite apporter son éclairage sur la question de la substitution d'une biothérapie originale par un biosimilaire.

Les biothérapies ont constitué une révolution pour les formes sévères des rhumatismes inflammatoires, et les patients sont, à juste titre, interrogatifs sur la raison de changer un traitement qui contrôle leur maladie pour une raison non médicale.

Cette décision n'est pas anodine et, même dans la situation où elle est réalisée par leur médecin habituel et avec leur accord, toutes les études montrent que cette substitution est responsable d'un effet nocebo qui conduit à revenir au produit original dans 10 à 20 % des cas environ. Il est intéressant de noter que cet effet nocebo, ou le refus pur et simple du patient, est observé deux fois plus souvent dans les pays comme le Danemark où la substitution est imposée.

Les rhumatologues sont donc attachés à rester maître de la décision d'interchangeabilité (substitution par le médecin) pour les raisons suivantes :

- 1 la décision de substitution relève d'une décision partagée qui implique naturellement le patient et son prescripteur habituel, qui est son interlocuteur de confiance
- 2 cette décision doit être assortie des explications nécessaires à la bonne acceptation du nouveau traitement, explications que les spécialistes utilisant ces produits depuis longtemps sont les plus habilités à prodiguer
- 3 l'acceptation du malade est un élément majeur de la décision : une substitution contrainte expose, comme nous l'avons vu, à l'inobservance et à la perte d'adhésion du patient au projet thérapeutique
- 4 la substitution n'est légitime que chez un patient dont la pathologie est parfaitement équilibrée par le traitement, ce qui relève d'une appréciation médicale par le médecin spécialiste
- 5 l'acceptation de la substitution par le malade nécessite un discours coordonné par les différents interlocuteurs médicaux et paramédicaux. Le pharmacien a bien évidemment toute sa place dans l'éducation thérapeutique et l'information à fournir sur le médicament, mais une information non coordonnée ou contradictoire concernant le choix du biomédicament serait parfaitement délétère pour le patient.
- 6 en cas d'effet nocebo, le risque de perte de confiance vis-à-vis de tous les biosimilaires serait majeure dès lors que ni le patient ni son rhumatologue prescripteur n'auraient été impliqués dans la décision de substitution
- 7 enfin, il serait désastreux d'assister à des substitutions successives par différents biosimilaires d'un même produit original, à l'instar de ce que l'on observe parfois avec les médicaments génériques, au risque d'aboutir à une perte de confiance totale du patient, et à un défaut d'observance préjudiciable

Pour l'ensemble de ces raisons, la Société Française de Rhumatologie exprime donc son opposition à ce que la décision de substitution soit déléguée au pharmacien.

P^r Thierry Thomas,

Président de la Société Française de Rhumatologie

P^r Thierry Schaevebeke,

Vice-Président de la Société Française de Rhumatologie

Biosimilaires, réseaux sociaux et divergences...



Par Sonia Tropé
et Danielle Vacher, Présidente

Les réseaux sociaux, qui permettent de partager en peu de temps des informations très largement, sont aussi, chacun le sait, un média sans garde-fous, un lieu d'expression où malheureusement certains s'égarent oubliant les règles de base du savoir-vivre et plus encore du vivre ensemble... où le débat d'idée peut vite devenir un combat, où la discussion peut virer au pugilat.

L'ANDAR peut être fière de n'avoir jamais abandonné ses bonnes manières, son calme, et ses convictions face aux provocations et accusations dont elle a fait l'objet durant sa mobilisation contre la substitution. Et plus que tout, d'avoir gardé intact le respect qu'elle a pour les pharmaciens, consciente qu'une voix isolée n'est pas une profession et qu'un agresseur n'est pas un interlocuteur.

RETOUR SUR DES AFFIRMATIONS À ÉCLAIRER !

« Vous êtes contre la substitution par le pharmacien, donc vous êtes contre les biosimilaires »

Depuis 2015, nos nombreuses actions ont toujours été claires sur nos positions vis à vis des biosimilaires. Nous n'avons jamais été contre, nous avons demandé des garanties à leur arrivée sur le marché et l'application du principe de précaution. Le raccourci fait

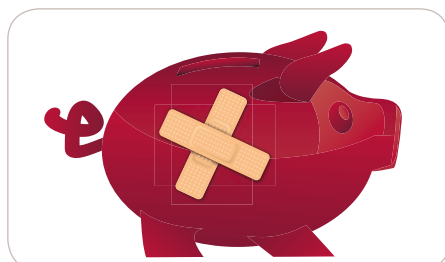
ici ne reflète en rien notre démarche. Les biosimilaires = oui, leur substitution à l'officine = non.

« Vous êtes contre la substitution par le pharmacien, donc vous êtes contre les pharmaciens »

Encore un raccourci qui sonne bien mais qui a pour objectif de créer une tension entre les associations mobilisées et la profession des pharmaciens dans son ensemble. Nous regrettons le contexte économique difficile pour la profession, nous sommes favorables à des mesures de valorisation et aux nouvelles missions du pharmacien mais nous ne pensons pas pour autant qu'il serait judicieux et raisonnable d'envisager la substitution des biomédicaments.

« Si les patients refusent les biosimilaires, ils n'ont qu'à payer la différence de prix de leur poche »

Comment envisager une telle idée ? Ça n'a même pas été envisagé pour les génériques dont la mesure la plus drastique est « générique contre tiers-payant » c'est à dire que le tiers-payant n'est possible qu'à la condition d'avoir recours au générique. Nous sommes tous concernés par les économies de santé, mais heureusement la France est un peu plus humaniste qu'économiste et nous sommes encore loin du modèle américain !



« Ce n'est pas le rôle d'une association de se mêler de ce sujet, vous êtes là pour rassurer les malades » associée à « peu importe qui donne le biosimilaire tant qu'il arrive à convaincre le patient »

Rire ou pleurer... le choix est difficile ! Tant de clichés dans une seule expression... et une démonstration affligeante du manque de connaissance des lois de santé publiques de notre pays ! La démocratie en santé n'est plus ignorée, elle est niée ! Petit rappel : La démocratie en santé (ou démocratie sanitaire) est une démarche qui vise à associer l'ensemble des acteurs du système de santé dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de santé, dans un esprit de dialogue et de concertation.

Et la suite ne vaut pas mieux, oubliant les fondements mêmes de la relation de confiance, de la décision sans pression... « convaincre » ! Voilà un mot bien mal choisi !

« Si des associations sont contre la substitution, c'est parce qu'elles sont sous influence de l'industrie pharmaceutique »

Quand une association a le courage de se battre, on tente de la décrédibiliser en montrant du doigt ses partenariats avec l'industrie... un mauvais procès, souvent porté par des personnes qui sont très loin de la structure à but non lucratif comme c'est notre cas ! Et une idiotie... L'ANDAR reçoit des soutiens qui servent à développer des projets pour les malades, pas à nous enrichir ! Nous n'avons pas d'actionnaires ! Réclamer que le médecin reste au cœur du dispositif biosimilaire n'est en faveur de personne d'autre que des malades.

Les Droits du Pa Comment les biosimilaires réint patients et soignants sur les



Par Sonia Tropé,
directrice de l'ANDAR

En France, les lois de santé publique protègent fermement le droit du patient. De nombreux textes encadrent la relation de soins, la liberté de choix ou le devoir d'information par les soignants. Pourtant, faute de formation adaptée et d'évaluation, il n'est pas rare que ces droits soient bafoués. L'arrivée des biosimilaires est une opportunité pour revenir sur ces lois et veiller à leur juste application...

Si nul n'est censé ignorer la loi, il devient évident que la majorité des patients et des soignants sont loin de maîtriser les lois de santé publique ! Et bien sûr, nous, associations de malades, portons aussi une responsabilité dans ce constat.

Revenons quelques années en arrière, au début des années 2000... Quand les biomédicaments ont été mis sur le marché, tous les malades n'y avaient pas accès. Leur prix très élevé imposait alors des modalités de financement bien différentes d'aujourd'hui : ils étaient imputés au budget de l'hôpital et les Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH) – qui n'existent plus depuis, leur mission ayant intégré les Agences Régionales de Santé (ARS) créées en 2010 – déterminait un quota sous forme d'enveloppe. Les services de rhumatologie devaient ainsi sélectionner les patients qui auraient

la chance d'avoir accès à ces traitements innovants. Le combat, auquel l'ANDAR a activement participé, portait alors sur cet accès que l'on espérait pour tous les patients qui en avaient besoin. Il faut bien reconnaître qu'alors, information loyale et processus de décision partagée n'étaient pas notre priorité... Quand enfin les biomédicaments ont pu être financés sans restriction comme c'est encore le cas actuellement, nous n'avons pas non plus beaucoup soulevé le sujet des droits du patient, tout à notre liesse de cet espoir nouveau, alors qualifié de « miracle », enfin accessible.

Pourtant, ces droits se renforçaient sur la même période avec la loi Kouchner. Cette loi de mars 2002 consacre deux principes reliés : le consentement libre et éclairé du patient aux actes et traitements qui lui sont proposés (le médecin préconise mais n'impose pas) et le droit du patient d'être informé sur son état de santé (article L.1110-2 du Code de la Santé Publique).

La liberté du patient est en effet une exigence éthique fondamentale inscrite dans la loi française.

L'article L.1111-4 du Code de la Santé Publique prévoit donc que « Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment ».

Ainsi, les fautes éthiques les plus courantes, qui entrent dans la notion de « faute médicale », sont majoritairement liées au défaut de recueil du consentement du patient ou à un manquement à l'obligation d'information par le soignant.

Ce sont ces éléments que Marisol



tient : errogent associations, droits du patient ?



Touraine, Ministre de la santé lors des premières lois concernant les biosimilaires, rappelait 2016¹ devant l'insistance de nos associations : « **Nous sommes dans le droit commun du code de la santé publique. Tout réécrire reviendrait à reprendre des éléments qui existent par ailleurs. C'est le propre de l'élaboration des textes de loi que de ne pas refaire tout un code au fil de chaque initiative. C'est la raison pour laquelle je suis très réservée par rapport aux amendements de précision qui sont souvent redondants par rapport à des dispositions qui existent ailleurs dans le code. Pour moi, l'essentiel est vraiment que le cadre général ne fasse pas l'objet d'ambiguïtés. Après, que le patient soit informé, c'est évident ! Qu'il y ait une surveillance, que le patient donne son accord, qu'il y ait une traçabilité, c'est tout autant évident !** ».

Or, dans une instruction de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 3 août 2017, il est précisé que « la prescription d'un médicament biosimilaire induit la même obligation d'information du patient ou de traçabilité que les médicaments biologiques de référence, mais aucune obligation supplémentaire ».

Cette phrase pose question... de nombreux soignants en ont déduit que la nature « similaire » du traitement n'avait ainsi pas besoin d'être précisée, cette information étant considérée « supplémentaire ». Mais l'article R.4127-35 du code de la santé publique éclaire le propos en précisant que « **Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose.**

Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension ». Comment ne pas préciser la biosimilarité d'un traitement alors que l'information doit être loyale ? Ne pas le dire reviendrait à le dissimuler pour éviter d'éventuels doutes et questions que le patient serait en droit de se poser et qu'il est préférable d'aborder en consultation pour permettre une confiance durable dans la prise en charge. Cette évidence est renforcée par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui précise dès 2017 dans sa fiche de « bon usage du médicament » consacrée aux biosimilaires à laquelle l'ANDAR a contribué, que « **comme pour toute prescription, il convient de prescrire dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et le patient** ». Mais l'évidence nous vient surtout par l'Agence Européenne du Médicament et la Commission européenne, qui ont mis à jour en octobre 2019 leur Guide d'information destiné aux professionnels de santé en précisant que le Résumé des Caractéristiques du Produit européen précisera, si tel est le cas, la nature biosimilaire d'un médicament. Le RCP est, comme la notice, un document obligatoire qui permet aux professionnels de santé de prescrire un médicament et de donner des conseils aux patients sur son utilisation... cette fois tout est clair ! En début de traitement ou en interchangeabilité, le biosimilaire, on en parle !

La HAS détaillait la décision partagée déjà en 2013 dans une « synthèse de l'état des lieux, Patients et professionnels de santé : décider ensemble » et indiquait qu'il convenait de « **guider le patient afin qu'il hiérarchise les options disponibles selon ses préférences**

en fonction des bénéfices et des risques qui ont de la valeur, de l'importance pour lui, et de son degré de certitude vis-à-vis de ses préférences », appuyant clairement sur la perception du patient. Elle ajoutait « **qu'une plus grande implication des patients aux décisions qui les concernent est associée à une réduction des événements indésirables évitables déclarés** » ce qui serait un élément non négligeable concernant un éventuel effet nocebo (voir page 21). La fiche détaille aussi les thématiques pour lesquelles des aides à la décision n'ont pas lieu d'être développées et avec l'urgence vitale, la sécurité d'autrui, ou une contre-indication formelle, la seule autre situation est

Référence :

¹ *Débats sur le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2017, au sujet de l'information et du consentement du patient pour le biosimilaire, séance du 18 novembre 2016 au Sénat.*



Les Droits du Patient (Suite)



quand une option thérapeutique apparaît clairement comme supérieure. La preuve s'il en était besoin que le choix du biosimilaire, par définition équivalent à son traitement de référence, répond au cadre de la décision partagée ! Tout comme, en général, le choix d'un biomédicament dans une même classe thérapeutique dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde...

De même, et cela quel que soit le traitement, l'article 36 précise que le médecin a l'obligation d'informer des risques fréquents ou graves, et de ceux normalement prévisibles, même s'ils sont exceptionnels dans leur survenance. Un élément de la décision partagée et un défi pour le médecin qui doit parvenir à mettre en place un médicament avec l'accord du patient, en l'informant de façon loyale, adaptée et en lui expliquant les informations potentiellement inquiétantes... Et cela même si le traitement est la meilleure chance d'aller mieux ! Un défi mais une obligation aussi... Ainsi, pour en revenir aux biosimilaires, cette partie de l'information (effets indésirables) qui reste la plus sensible est commune aux traitements de référence. Et c'est en cela que la DGOS précisait qu'il n'y avait pas d'obligation d'information supplémentaire...

Finalement, les biosimilaires ont soulevé de nombreux questionnements en lien avec les droits du patient, lesquels ont été remis au centre des débats et ne manqueront pas de guider des actions d'accompagnement pour épauler les soignants dans cette mission qui leur incombe et les malades, en tenant compte des contraintes notamment de temps... **L'ANDAR travaille en ce sens et ne manquera pas de proposer des outils concrets en 2020 !**



La décision partagée... tout le monde en parle mais de quoi s'agit-il ?

La décision partagée (ou décision médicale partagée) est un processus qui permet au patient de participer aux décisions qui le concernent à propos de sa santé.

L'exemple le plus courant est celui de la prise d'un médicament mais il en va de même pour un examen, des séances de kinésithérapie ou une chirurgie !

Le concept repose sur deux évidences : l'une est qu'il est légitime que la personne décide pour elle-même et que lui reconnaître ce libre-arbitre est un droit fondamental, l'autre est qu'il est bien plus efficace de mettre en place un traitement si l'on est d'accord pour le suivre et que les éventuelles réticences ont pu être abordées.

Ainsi, le professionnel de santé (le médecin mais avec lui toute l'équipe soignante) doit mettre les informa-

tions compréhensibles et utiles à une prise de décision à la disposition du patient. Il doit le faire de façon sincère en vue d'aider le patient à prendre la meilleure décision pour lui-même en fonction de ses propres attentes et priorités.

Un temps d'échanges est nécessaire pour convenir ensemble de la décision la plus appropriée et réellement s'inscrire dans un processus de décision partagée qui pourra éventuellement réclamer un temps de réflexion préalable.

Il ne s'agit donc pas simplement de suivre l'ordonnance prescrite ou de recevoir une information sur le médicament à prendre mais bien de convenir avec le(s) soignant(s), en connaissance de cause, de la stratégie qui sera choisie par l'équipe que vous formez avec votre médecin.



©Gajus - stock.adobe.com



L'effet nocebo... En parler, pourquoi ?



Par Sonia Tropé
Validé par le Pr Thierry Schaevebeke,
Rhumatologue, CHU Bordeaux

Si l'effet nocebo est un phénomène connu en médecine, il a fait une arrivée remarquée en rhumatologie avec la mise sur le marché des biosimilaires. Explications...

Tout le monde a entendu parler de l'effet placebo qui a intégré le langage courant donnant même son nom à un groupe de rock alternatif ! Si le mot vient du latin je plairai, l'idée est qu'un procédé thérapeutique agisse sur le patient alors qu'il n'a aucune efficacité démontrée ou substance active. Ce sont les mécanismes psychologiques et physiologiques qui entrent en action et produisent un effet bénéfique. Qui n'a jamais été soulagé par le baiser d'un parent sur un bobo d'enfant ? Une touchante expérience de cet effet positif sans substance active !

Pour schématiser, l'effet nocebo est un peu le jumeau maléfique du placebo. Sa racine signifie ainsi je nuirai et cette fois, ce sont des effets négatifs

ou indésirables qui sont engendrés. Ainsi, avec le placebo le patient est convaincu que ce qu'il reçoit va lui être bénéfique quand le nocebo va traduire la conviction que cela peut lui être nuisible.

Pour autant, ces effets sont à prendre en considération car ils sont réellement vécus par le patient.

Dans le contexte de l'utilisation des biosimilaires, les études montrent que 15 % des patients qui ont accepté de prendre un biosimilaire en remplacement du traitement de référence qu'ils prenaient habituellement, déclarent ressentir une efficacité moins grande et reviennent au biomédicament initial. Une étude bordelaise conduite en rhumatologie observe aussi que pour la majorité d'entre eux, ils ont reçu parallèlement une information négative sur le biosimilaire, le plus souvent par leur pharmacien...

Quant à ceux refusant le recours aux biosimilaires, ils ont également une opinion très négative des génériques. On comprend alors combien l'information loyale des patients mais aussi la confiance de l'ensemble des professionnels de santé sont des facteurs essentiels pour que l'utilisation des biosimilaires puisse se faire dans de

bonnes conditions et de façon satisfaisante pour les malades.

Les professionnels de santé doivent ainsi être convaincus pour être convainquants et cela repose notamment sur l'expérience et l'accompagnement qui permettent au patient de recevoir un biosimilaire sans craindre un effet négatif, ce qui, vous l'avez compris, augmenterait le risque de développer un effet nocebo.

Bien sûr, au-delà de ce constat, l'apparition d'effets indésirables est tout à fait possible, comme pour tout biomédicament et plus généralement comme pour tout médicament !

Mais il est important de rester serein, car un retour au médicament d'origine est toujours possible même si l'utilisation des biosimilaires est souhaitable pour garantir un contrôle des dépenses de santé et ainsi s'assurer que notre système perdure le plus longtemps possible.

Pour conclure, la décision partagée avec le prescripteur et un accompagnement par l'ensemble des professionnels de santé dans un discours cohérent mais aussi la prise en compte d'éventuels effets indésirables sont les clés d'une utilisation réussie des biosimilaires.

La pharmacovigilance c'est quoi ?

C'est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit possible ou démontré. La pharmacovigilance suit les effets indésirables attendus ou non mais aussi l'utilisation médicamenteuse chez la femme enceinte. De même, s'il n'y a pas d'efficacité per-

çue par le patient à la prise d'un médicament cela peut aussi faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. **Depuis mars 2017, professionnels de santé et patients peuvent signaler** en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement lié à la prise d'un médicament sur le site : www.signalement-sante.gouv.fr !



Comment proposer un biosimilaire à un patient ?



Entretien avec le Dr Jean-David Cohen, rhumatologue au CHU de Montpellier

La question peut paraître compliquée et l'information préalable du patient, indispensable à la décision partagée, fait souvent l'objet de discussions quant au temps nécessaire et aux éléments qu'elle peut contenir... Mais, sur le terrain, comment un rhumatologue s'y prend-t-il ?

Dr Cohen, quel est le prérequis à une communication autour du biosimilaire selon vous ?

Il n'y a pas de conditions spécifiques à remplir. La relation de confiance se développe avant, tout au long de la prise en charge... c'est le propre de la maladie chronique, le temps devient un atout pour construire la relation au rythme du patient. Cette relation est conditionnée par l'honnêteté des soignants, on doit être à l'aise face au patient et toujours sincère. Et cela que le message à partager soit favorable à la décision que l'on espère ou non.

Quel est votre discours lorsque vous proposez un biosimilaire ?

J'explique ce que sont les biomédicaments puis j'aborde le concept du biosimilaire. Je parle du générique pour aborder la notion de copie, mais aussi en faire la distinction avec le biosimilaire, notamment dans le processus de validation.

J'aborde les effets positifs pour la société dans son ensemble et annonce

que l'effort n'aura pas un impact individuel à court terme, ce qui à mon sens rend encore plus noble l'acceptation de ces médicaments par les patients. Par exemple, je peux dire « Vous allez recevoir (ou vous recevez) un biomédicament, il existe des médicaments similaires qui sont développés avec la même rigueur et un contrôle précis des autorités de santé qui veillent à ce que l'équivalence d'efficacité, de sécurité et de tolérance soit optimale. Leur atout, le seul mais pas des moindres, est de permettre des économies au système de santé ».

On entend parfois qu'en début de traitement, il n'est pas nécessaire d'aborder le sujet puisqu'un biosimilaire est finalement un biomédicament comme les autres...

Il faut l'aborder quelle que soit la situation, en démarrage de traitement ou en proposition de changement en cours de traitement. De toutes façons, le patient le saura forcément... pourquoi ne pas lui en parler d'emblée ? Le temps à accorder à cette information n'est pas à ce point majeur qu'on fasse le choix de ne pas le faire. Et cela rejoint l'information loyale que tout soignant doit au patient. De plus, il est probable qu'à un moment de son parcours, il sera confronté aux biosimilaires, alors autant avoir une approche transparente et même pédagogique tout de suite.

Donc, vous parlez des biosimilaires à tous vos patients ?

En fait ce sont des étapes. Un traitement par biomédicament est indiqué, je le propose au patient. S'il est d'accord, je lui expose les différents médicaments qui peuvent être envisagés. J'aborde également l'intérêt de ceux

qui sont plus avantageux pour les économies de santé. Si la fréquence d'injection convient au patient par exemple et qu'il y a un biosimilaire disponible, j'encourage le patient à y avoir recours.

En interchangeabilité, donc si le patient reçoit déjà le traitement de référence, je ne force pas la main du patient... je propose le biosimilaire et si le patient n'est pas prêt, ou a des réticences, je réponds à ses questions et envisage avec lui d'en reparler une prochaine fois. Je ne manque jamais de préciser qu'il est toujours possible de revenir au traitement de référence. L'adhésion au traitement est une étape primordiale et comme je le disais, le temps est notre allié... J'essaie de transmettre au patient tous les éléments en ma possession dans un processus de décision partagée, sans pression. Je construis beaucoup mon expérience avec le retour des patients, c'est une démarche collaborative.

Vous procédez de la même façon pour un traitement par voie intraveineuse ?

C'est exactement pareil ! Je présente cette possibilité mais je respecte le droit du patient à refuser. En toute franchise, les refus ne sont pas majoritaires... Globalement, je suis convaincu que c'est une nouvelle façon de discuter avec les patients, on leur donne des éléments qui ne sont plus seulement médicaux, avec une vision sociétale, « macro » comme on dit... ils prennent une décision qui les impacte mais avec des motivations au-delà d'eux-mêmes et cela mérite d'avoir une information complète. Nous, soignants, devons être conscients que c'est un acte citoyen fort.

Biosimilaires : Qu'en est-il dans le reste du monde ?



Par Sonia Tropé et Julie Maréchal-Jamil,
directrice Biosimilaires de Medicines
for Europe.

Si la France a fait le choix de soutenir les biosimilaires, comment les autres pays ont-ils organisé l'arrivée de ces médicaments sur le marché ?

Dans notre pays qui propose un accès aux soins pour tous grâce à un système de santé solidaire, la question des économies est centrale pour permettre de le maintenir dans le temps. Mais dans des pays au système moins favorable, l'arrivée de ces traitements est une opportunité de traiter plus de patients ou de proposer un biomédicament plus précocément dans le parcours des malades. **Dans certains pays d'Europe Centrale et de l'Est** c'est même tout simplement, l'accès à ces traitements qui est enfin possible.

Concernant les politiques mises en place, celles qui ont montré une efficacité quant à l'acceptation des biosimilaires par les soignants et les malades, sont celles qui se sont basées sur une concertation avec l'ensemble des acteurs impliqués sans négliger un soutien pour inciter les médecins à les prescrire et les patients à les utiliser.

■ L'Allemagne, comme la France ?

Outre Rhin, le dialogue avec les prescripteurs a formé le socle de l'utilisation des biosimilaires. Des quotas de prescriptions, accompagnés d'une incitation financière quand ces quotas sont atteints ou d'une pénalité si ce

n'est pas le cas, ont été mis en place et font du pays un chef de file en matière d'expérience clinique biosimilaire.

■ Royaume-Uni, Italie, Danemark : changement de cap !

Un élément déterminant dans la mise en œuvre des politiques d'utilisation des biosimilaires est la capacité des systèmes à adapter et réviser leurs pratiques sur la base de l'expérience acquise. Ces 3 pays font partie des systèmes qui génèrent les bénéfices les plus importants pour le système de santé et la santé des patients. Sur les 18 derniers mois, ils ont entrepris des changements significatifs de leur système respectif d'appel d'offre qui ne référençait qu'un seul biosimilaire. Même s'ils ont des procédures très différentes, tous autorisent désormais plusieurs fabricants actifs sur le marché, ce qui est un gage de sécurité d'approvisionnement et assure la pérennité de l'offre biosimilaire.

■ L'Amérique

Aux Etats Unis, à ce jour 23 biosimilaires sont autorisés contre 55 pour l'Union Européenne.

Le nombre de biosimilaires commercialisés représente moins du tiers du marché. Au Canada, peu de biosimilaires sont commercialisés et alors qu'il n'y avait aucune politique de soutien aux biosimilaires, la province de Colombie Britannique a annoncé publiquement que les économies réalisées seraient réinvesties dans les thérapies innovantes et une généralisation de diagnostics de dépistage. Ils ont ensuite réalisé pour la première fois un programme de passage au biosimilaire pour les patients atteints de

polyarthrite rhumatoïde, suivi d'un second, pour ceux atteints de la maladie de Crohn. Mais le pionnier de cette approche de partage des bénéfices au profit des patients est européen. En effet, le Southampton General Hospital (Royaume-Uni) avait le premier, fait le choix de réallouer les économies obtenues grâce aux biosimilaires pour financer de nouveaux postes d'infirmières et améliorer la qualité de la prise en charge.

Globalement, on observe que le recours aux biosimilaires fonctionne quand leur utilisation est encouragée et surtout quand tout le monde peut en voir les bénéfices.

Le plus intéressant dans l'expérience à ce jour, reste que la question des économies n'est plus le seul enjeu et que la vraie valeur réside dans la place stratégique donnée au potentiel de réinvestissement dans la santé. La communication auprès des patients mais aussi de tous les acteurs devient incontournable.

L'utilisation des biosimilaires ne doit pas se faire au détriment des traitements innovants mais permettre un réinvestissement dans l'accès à l'innovation.

Ainsi, le système de santé pourrait devenir plus vertueux avec une approche équilibrée entre l'accès au plus grand nombre des standards de traitement mais aussi l'accès à l'innovation pour ceux qui en ont besoin, comme l'a récemment exprimé la nouvelle présidente de la Commission Européenne à l'intention de la future commissaire de la santé.



Les biosimilaires, oui... mais pas n'importe comment !



Par Sonia Tropé, directrice

Les biosimilaires auraient pu être un « non-sujet ». Ils ne proposent pas une meilleure efficacité, ils sont simplement équivalents, similaires... pourtant ils génèrent bien des réflexions et des remises en question !

Les associations ont tenu leur rôle depuis le début, en restant vigilantes et en veillant au respect des droits des malades. Une mission qui relève du défi tant il y a urgence à contrôler les dépenses de santé d'une société qui ne cesse de vieillir et de voir le nombre de maladies chroniques augmenter.

Mais pas question de renoncer à ce qui fait la force de notre système basé sur la solidarité : **un accès aux soins pour tous et des lois de santé publiques fortes qui protègent les droits des malades. L'information loyale du patient et son accord éclairé ne sont pas optionnels !**

Les professionnels de santé sont des acteurs clés de la prise en charge, chacun dans son rôle, dans son expertise, et tous ensemble dans une synergie favorable à la personne malade.

Des liens se font et sont à développer encore entre médecins généralistes, spécialistes libéraux et hospitaliers, pharmaciens et infirmières notamment. Les instances parlent du virage ambulatoire et du lien ville-hôpital, de

la qualité et de l'efficacité des soins. Les biosimilaires sont un véritable cas pratique pour penser un meilleur format dans tous les domaines.

Comment voyons-nous le rôle des professionnels de santé les plus directement et régulièrement impliqués dans la prise en charge ?

■ **Le rhumatologue hospitalier** garde la responsabilité de l'indication du biomédicament, il a la charge d'expliquer ce que sont les biosimilaires, de mettre en place le processus de décision partagée que ce soit en démarrage de traitement ou en cours, si la maladie est contrôlée mais aussi l'accompagnement nécessaire. Il doit assurer la pharmacovigilance et veiller à ce que les professionnels de santé concernés soient compétents pour accompagner les malades et leurs proches en cohérence.

■ **Le rhumatologue libéral** a récemment obtenu le droit de renouveler un biomédicament anti-TNF si celui mis en place est satisfaisant, il a donc la même charge d'explication du biosimilaire, du processus de décision partagée, d'accompagnement et de pharmacovigilance.

■ **L'infirmière**, formée aux biosimilaires, accompagne le malade et son entourage, répond aux interrogations et forme les patients à l'auto-injection si besoin. Elle pratique l'éducation thérapeutique, a aussi un rôle de veille et comme tout professionnel de santé, une mission dans la pharmacovigilance.

■ **Le pharmacien d'officine** délivre le médicament prescrit, accompagne

le patient au quotidien, connaît les règles de conservation des produits, les interactions possibles, il pratique l'éducation thérapeutique et assure également la pharmacovigilance.

Dans le cadre du cercle « biosimilaires » dont l'ANDAR est membre actif depuis sa création, 10 propositions pour la décision médicale partagée impliquant les médicaments biosimilaires ont été portées dont « Les médicaments biosimilaires représentent un intérêt économique mais ne doivent pas être réduits à ce seul avantage. Ils doivent permettre, notamment grâce à la décision médicale partagée, d'améliorer l'efficacité des prises en charge en impliquant l'ensemble des parties prenantes. », « En ville comme à l'hôpital, les pharmaciens sont un des acteurs-clés de la décision médicale partagée au côté des médecins. Les biosimilaires doivent être l'occasion de remettre en avant la relation de soins et de réengager l'ensemble des acteurs dont le pharmacien. » et « Les infirmiers ont un rôle indispensable à jouer dans la décision médicale partagée, notamment dans le relais de l'information et dans sa diffusion. Leur implication au côté des médecins doit être rééquilibrée pour soutenir le partage de la décision médicale. »

Il existe une voie qui respecte le droit des malades, les objectifs d'économie de santé et une prise en charge au plus haut niveau avec un accès à l'innovation pour tous,

**A nous tous d'agir
dans le bon sens !**