

Les biosimilaires : quels référencements dans les établissements de santé ?

B Juillard-Condât

*pour la Commission du Médicament et des Dispositifs médicaux Stériles
(CoMéDiMS) – CHU Toulouse*



Périmètre

- Etablissements de santé : exemple du CHU de Toulouse
 - Les chiffres de consommation des biosimilaires en Occitanie et en France présentés cet après midi permettront d'avoir une vision plus large
- Référencement
 - Mission CME / CfME =
 - politique du médicament **concertée** avec les prescripteurs et utilisateurs
 - Elaboration de la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement
 - + Préconisations en matière de prescription des médicaments

PHEV ?

Plan

- 1. Des décisions de référencement / préconisations de prescription qui s'inscrivent dans un contexte d'incertitudes**
 1. Le positionnement des autorités sanitaires : ANSM et HAS
 2. La traduction juridique de l'incertitude scientifique
2. A l'échelle d'un établissement, le constat de l'absence de stratégie commune pour l'ensemble des biosimilaires

Positionnement des autorités sanitaires



2006 : 1^{er} biosimilaire autorisé

- ANSM 2013 :

*« pour assurer la sécurité des patients et le suivi de pharmacovigilance, l'ANSM recommande de **traiter dans la mesure du possible un même patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires** »*

- ANSM 2016

*« **une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne parait plus justifiée** », sous réserve de l'accord du patient, d'une surveillance et d'une traçabilité d'administration »*

2017 : 28 biosimilaires autorisés

+ Publication de la liste de référence des groupes biologiques similaires

Positionnement des autorités sanitaires



- Il est possible de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires, ce qui définit l'interchangeabilité. **Ce changement doit être décidé entre le médecin et le patient**
- Seul le médecin autorisé à prescrire le médicament biologique de référence peut prescrire le médicament biosimilaire correspondant, tout au long du parcours patient. Comme pour toute prescription, il convient de prescrire dans le cadre d'une **décision partagée entre le médecin et le patient.**

Positionnement des autorités « économiques »



- **Prix ville**

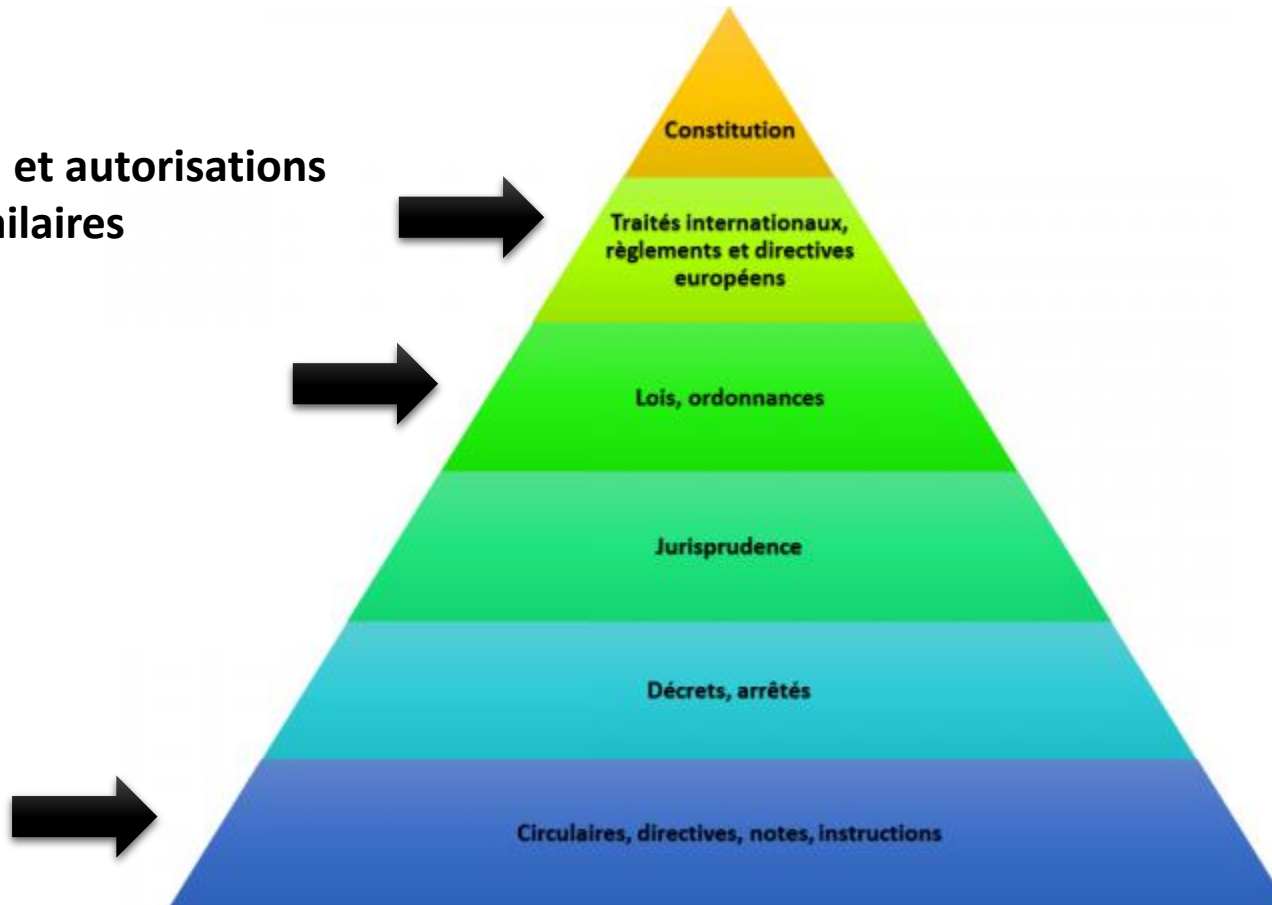
- Prix biosimilaire inférieur de 15 à 20% par rapport au prix du médicament de référence

- **Tarifs de responsabilité intra hospitaliers (hors GHS et rétrocession)**

- Tarif de responsabilité identique entre médicament de référence et ses biosimilaires

Traduction juridique

Définition et autorisations
des biosimilaires



- **Prescripteur**

- mention expresse "**en initiation de traitement**"
 - + information du patient sur la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, la **possibilité de substitution**
- mention expresse "non substituable" manuscrite.

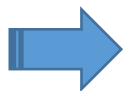
- **Pharmacien**

- Substitution dans les conditions suivantes :
 - 1° Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire ;
 - 2° **La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ;**
 - 3° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution

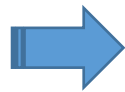


Instruction du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires et à l'interchangeabilité

*La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics
à Mesdames et Messieurs des directeurs généraux des agences régionales de santé ;
Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé ; Mesdames et
Messieurs les directeurs de la coordination et de la gestion du risque.*



- Un médicament biosimilaire peut être **prescrit à tout moment du traitement.**



- 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.



Instruction du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires et à l'interchangeabilité

*La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics
à Mesdames et Messieurs des directeurs généraux des agences régionales de santé ;
Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé ; Mesdames et
Messieurs les directeurs de la coordination et de la gestion du risque.*

- Enjeux et objectifs à atteindre
 - PHEV :
 - Initiations de traitement avec biosimilaire dans plus de 70% des cas
 - Interchangeabilité vers biosimilaire en cours de traitement doit être encouragée
 - Intrahospitalier
 - Favoriser une large mise en concurrence au sein d'un groupe biosimilaire, dès la commercialisation des biosimilaires
 - Toutefois si poursuite du traitement en ville, encourager en priorité la prescription du biosimilaire



Instruction du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires et à l'interchangeabilité

*La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics
à Mesdames et Messieurs des directeurs généraux des agences régionales de santé ;
Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé ; Mesdames et
Messieurs les directeurs de la coordination et de la gestion du risque.*

- Acteurs

Il est demandé aux :

- agences régionales de santé (ARS),
 - qui pourront s'appuyer notamment sur les observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDITs),
- ainsi qu'aux établissements de santé
- et aux organismes locaux d'assurance maladie,

de mettre en place dès l'année 2017 des actions d'information et de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires

Conclusion / contexte

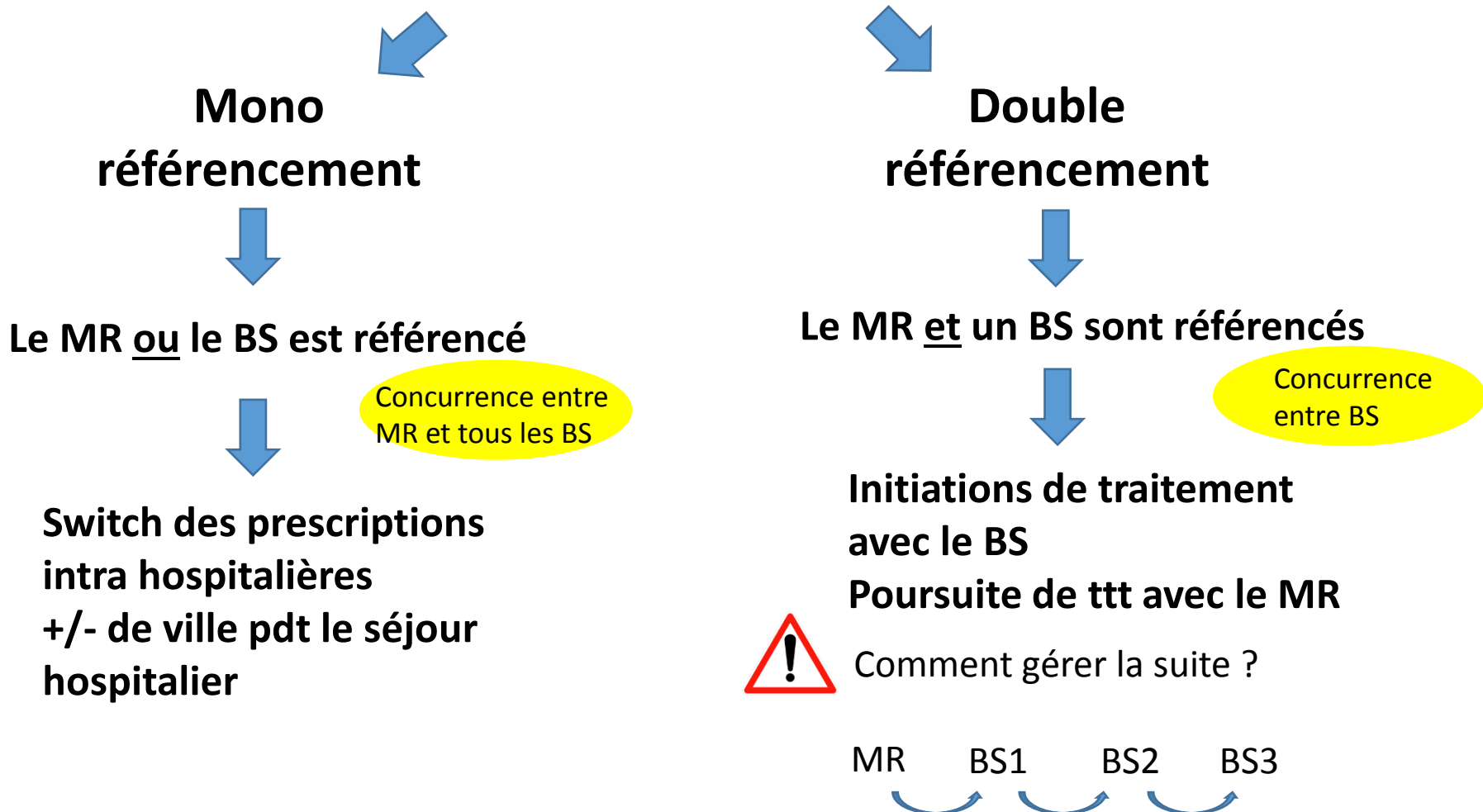
- Positionnement ambigu des différentes autorités sur l'équivalence BS/MR
- Dimension médicale ++ pour la prescription et l'information du patient
- Multiples acteurs : qui fait quoi ?
- Objectifs Intra hospitalier / PHEV ?
- Référencement hospitalier
 - **demander à chaque établissement et aux prescripteurs concernés d'élaborer et d'adopter une stratégie commune à l'ensemble des prescripteurs favorisant le recours aux biosimilaires**
 - accompagner le travail des acheteurs hospitaliers et des autres acteurs de l'établissement pour **favoriser la concurrence** entre plusieurs médicaments d'un même groupe biologique similaire

Plan

1. Des décisions de référencement / préconisations de prescription qui s'inscrivent dans un contexte d'incertitudes
2. **A l'échelle d'un établissement, le constat de l'absence de stratégie commune pour l'ensemble des biosimilaires**
 1. Facteurs liés au produit
 2. Facteurs liés aux organisations
 3. Facteurs liés aux acteurs individuels

Référencement / positionnement

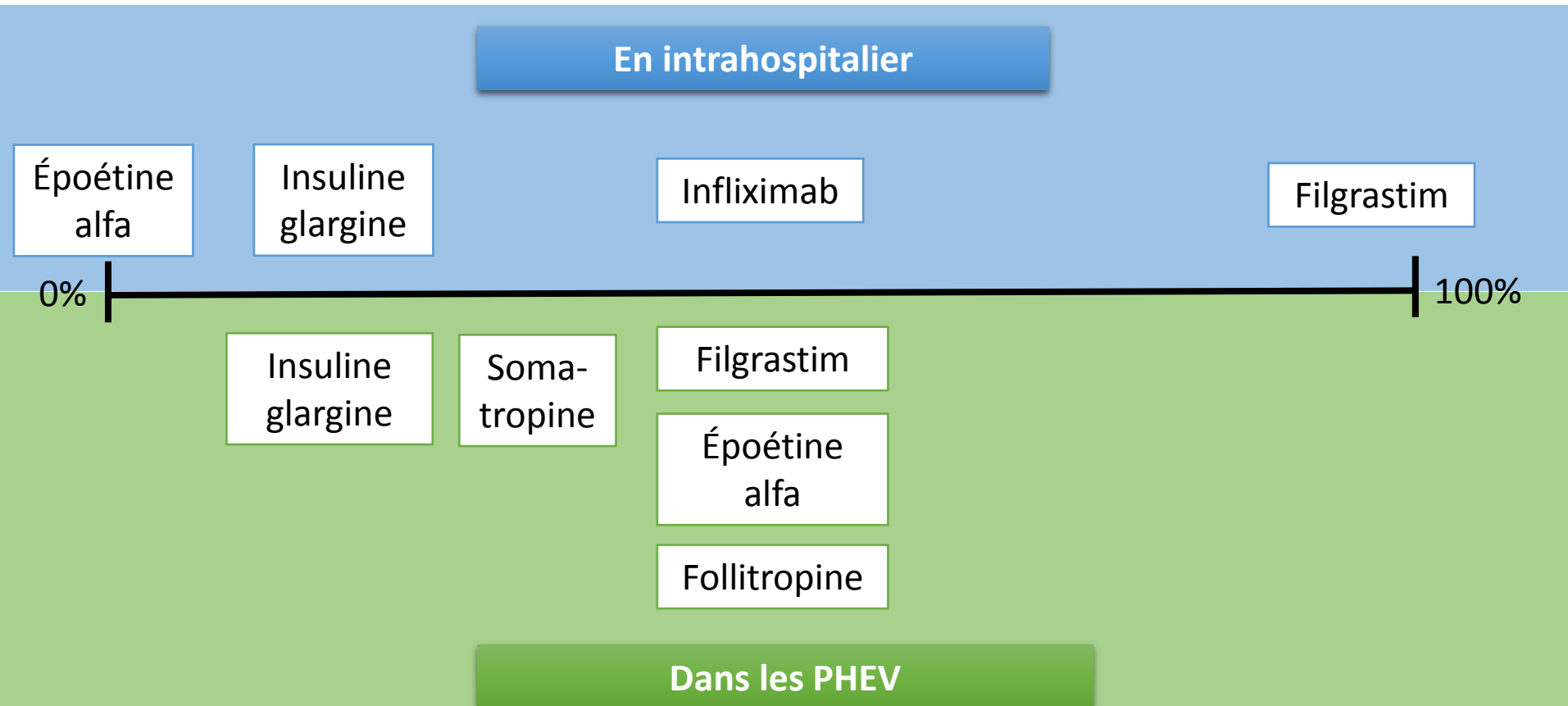
Stratégie commune à l'ensemble des prescripteurs favorisant le recours aux biosimilaires ?



Référencement / positionnement

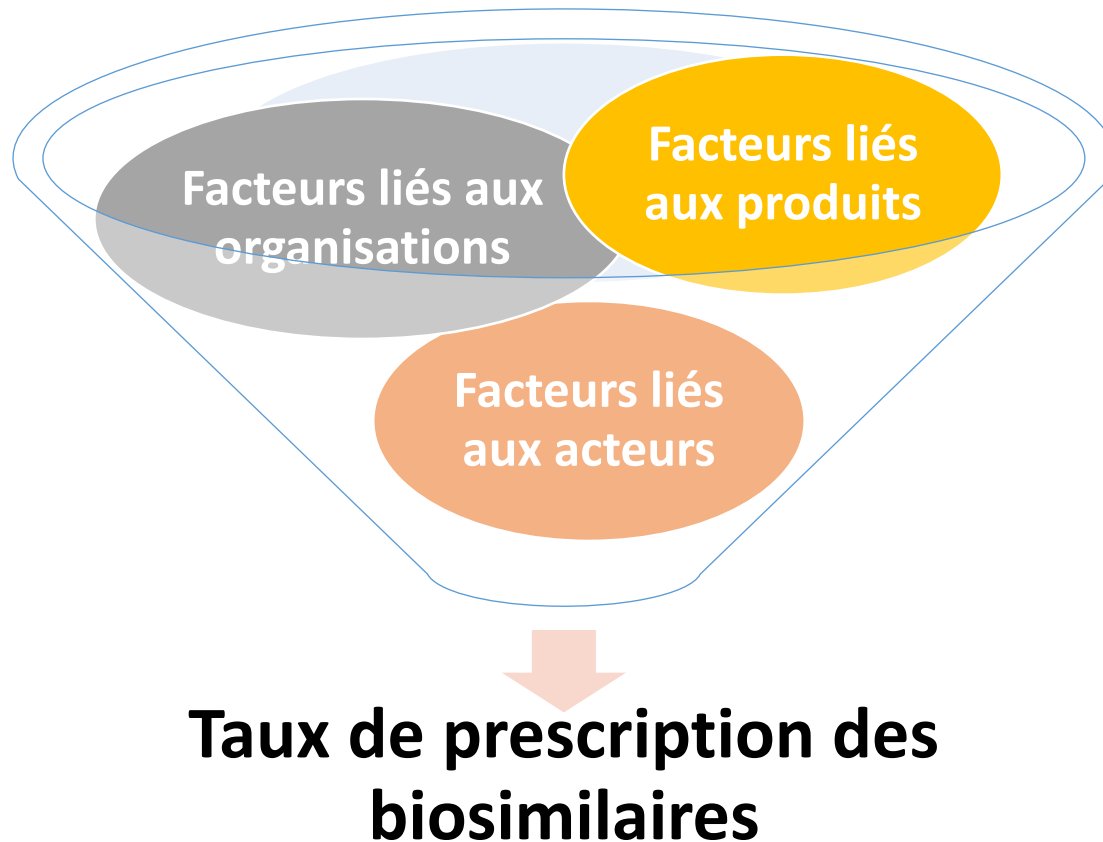
Stratégie commune à l'ensemble des prescripteurs favorisant le recours aux biosimilaires ?

→ NON dans notre établissement



Référencement / positionnement

- **Absence de stratégie commune...pourquoi ?**



Facteurs liés aux produits : degré de similarité

- **En pré AMM la réglementation européenne privilégie une approche proportionnée par produit**
 - Il n'existe pas pour les médicaments biosimilaires une fourchette de bioéquivalence définie sur des paramètres pharmacocinétiques
 - Les données de similarité démontrées sur une indication peuvent être extrapolées à d'autres indications, au cas par cas, et sous réserve d'une argumentation scientifique
- **En post AMM le niveau de preuve de similarité est lié à l'ancienneté du produit**
- **A ce jour, la liste de référence des médicaments biologiques similaires publiée par l'ANSM reste imprécise**
 - Les présentations / indications / excipients ne sont notamment pas mentionnés

Facteurs liés aux produits : degré de similarité

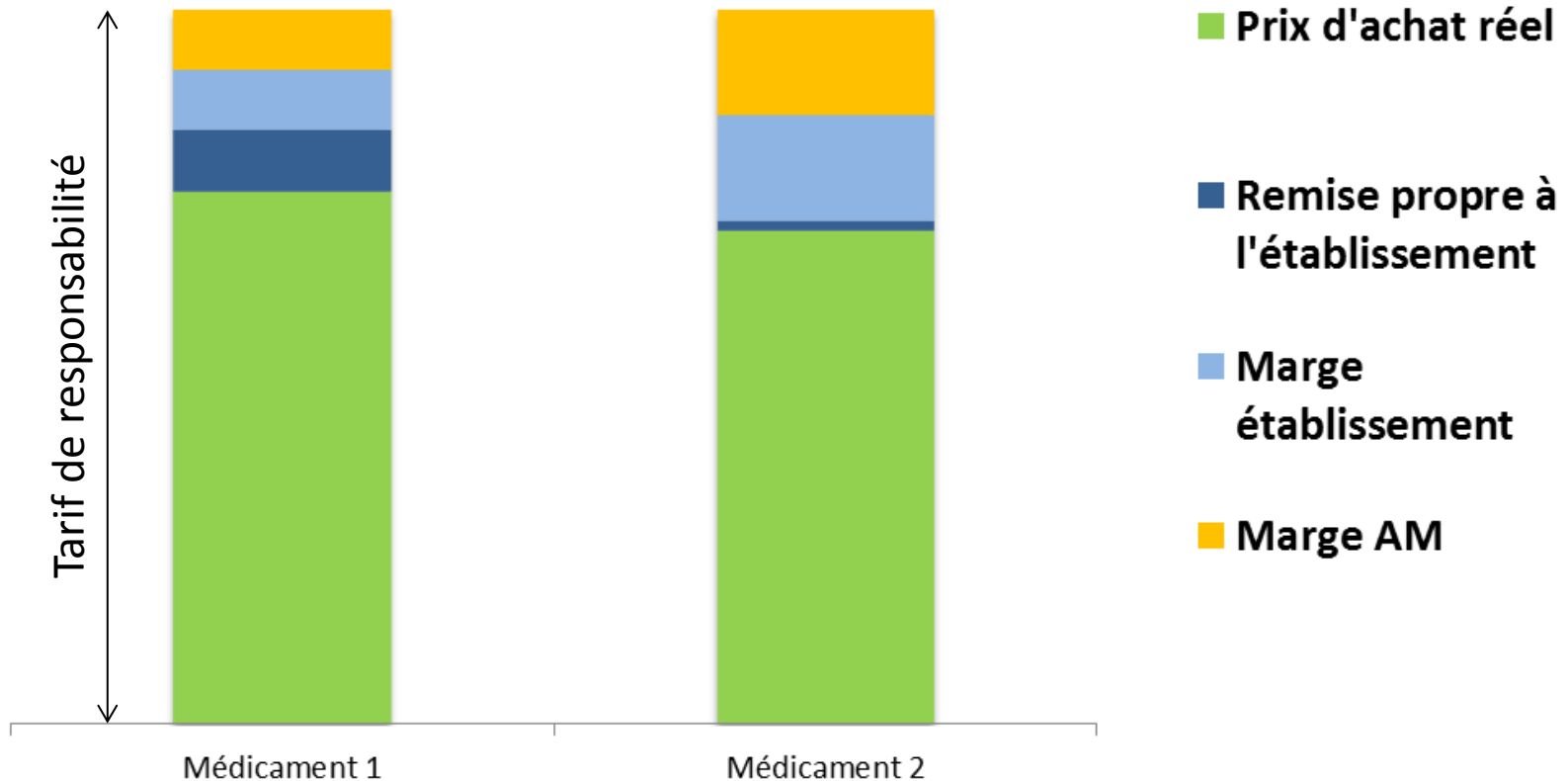
Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (liens vers site EMA)
Adalimumab	HUMIRA 	<ul style="list-style-type: none">• AMGEVITA• CYLTEZO• HALIMATOZ• HYMIROZ• HEFIYA• IMRALDI• SOLYMBIC

Des différences entre ces huit biosimilaires existent sur :

- ✓ **les indications** qui ne sont pas toujours identiques à celles de l'Humira. Seuls deux biosimilaires (Hyrimoz et Cyltezo) couvrent l'ensemble des indications de l'Humira. A noter que Imraldi, Amgevita et Solymbic ne dispose pas de l'indication uvéite pédiatrique.
- ✓ **les volumes d'injection des biosimilaires** : 0.8ml pour 40mg et 0.4ml pour 20mg. Seul l'Humira dispose des présentations à 20 mg/**0,2ml** et 40mg/**0.4ml**.
- ✓ **les dosages disponibles** : seuls deux biosimilaires (Amgevita et Solymbic) ont un dosage 20mg. Seul l'Humira dispose du dosage 80mg.
- ✓ **les excipients** parmi lesquels **l'acide citrique** présent dans la plupart des biosimilaires sauf Amgevita, Solymbic, Cyltezo et Hulo.
- ✓ **les présentations** (Seringue, Stylo ou Flacon) : le biosimilaire Hulo ne dispose que de flacons alors que les autres ont des seringues et des stylos.
- ✓ A noter la **présence de latex** dans les capuchons des aiguilles de tous les biosimilaires.

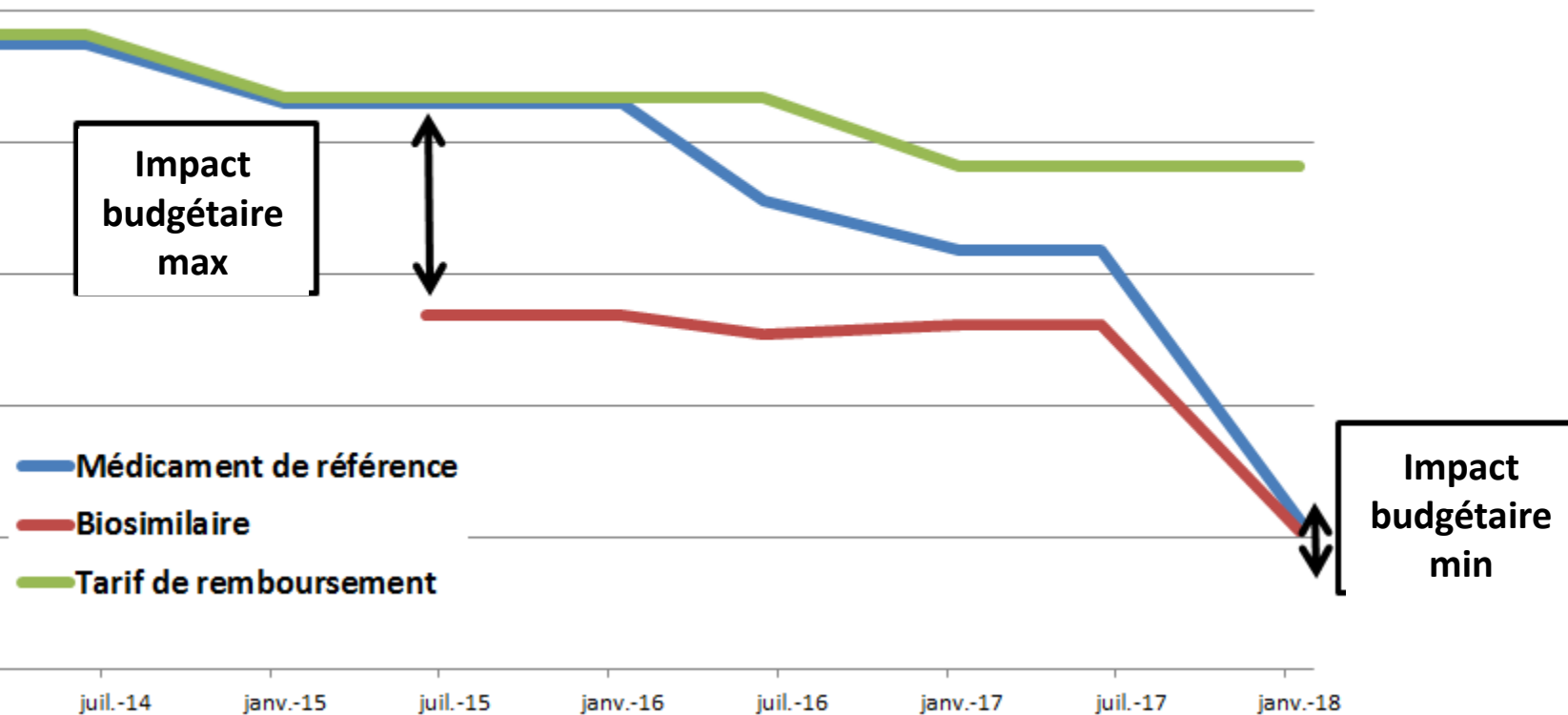
Facteurs liés aux produits : prix hospitaliers

Quelle offre choisir ?



Facteurs liés aux produits : prix hospitaliers

Evolution du prix du médicament de référence et de son biosimilaire
Etude d'un cas



Facteurs liés aux organisations

- **Prescription intrahospitalière versus PHEV**

	Intrahospitalier	PHEV
Homogénéité des supports de prescription	+++	0
Force des décisions COMEDIMS	+++	0
Rôle du pharmacien	++	0
Ecart de prix	++ ou 0	++
Existences d'indicateurs	+	+++
Existence de cibles	0	+++
Dispositif de sanction	0	+++
Dispositif incitatif	0	+++

- **Reconstitution centralisée**

Cas du rituximab : facteur favorisant ++ l'utilisation des biosimilaires

Facteurs liés aux acteurs

- **Prescripteurs**

- Conviction propre concernant la similarité
- Importance de la nature du traitement :
 - aigu ou chronique
 - principal ou adjuvant
- Prise en compte des alternatives thérapeutiques
- Intérêt à agir
 - Degré de sensibilité aux enjeux économiques collectifs
 - Degré de sensibilité aux incitations collectives et individuelles

- **Patients**

- Le degré d'acceptation de l'interchangeabilité est conditionné par :
 - L'information reçue
 - La perception de l'efficacité et de la sécurité
- En cas d'auto-administration, le changement de dispositif nécessite une éducation et une adaptation du patient

Illustration : suivi consommations infliximab CHU de Toulouse

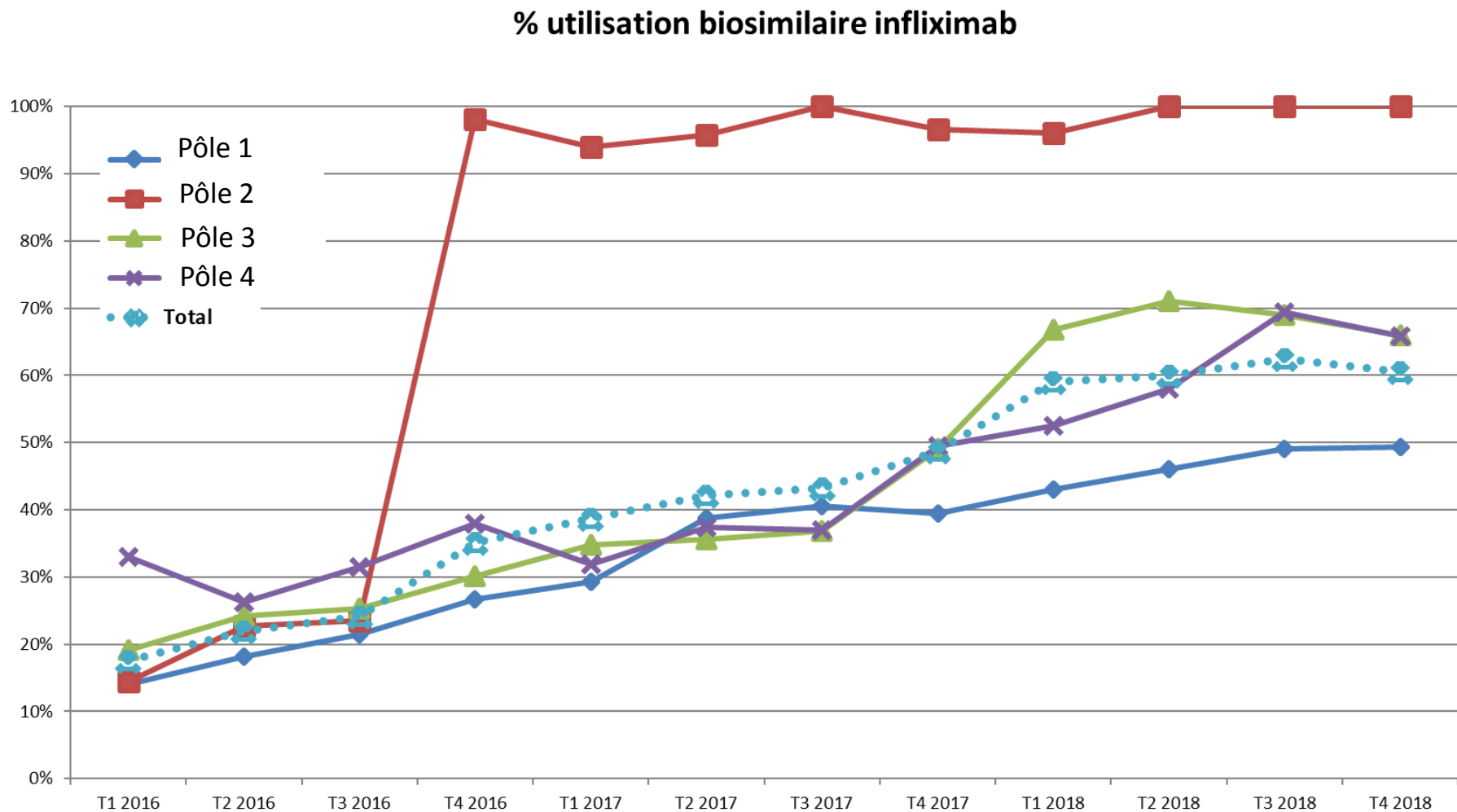


Illustration : la question des alternatives

	Prescriptions intra hospitalières	Prescriptions hospitalières exécutées en ville
EPREX + <u>biosimilaires</u>	0,13 M€	0,3 M€
NEORECORMON	-	0,3 M€

	Prescriptions intra hospitalières	Prescriptions hospitalières exécutées en ville
NEUPOGEN + <u>biosimilaires</u>	0,015 M€	0,5 M€
GRANOCYTE	0,08 M€	0,7 M€

	Prescriptions intra hospitalières	Prescriptions hospitalières exécutées en ville
GENOTONORM + biosimilaires		4,4 M€
Autres spécialités somatropine		6,9 M€

	Prescriptions intra hospitalières	Prescriptions hospitalières exécutées en ville
LANTUS + biosimilaires	0,03 M€	0,6 M€
TOUJEO	0,003 M€	0,16 M€

Illustration facteurs liés aux patients : auto-administration

Exemple de la somatropine

Dans le service d'endocrinologie pédiatrique, **le choix de la spécialité de somatropine est laissé aux familles en fonction de la présentation** : en général, 3 stylos de marques différentes sont proposés.

Exemple de l'insuline glargine

- *Instaurations de traitement :*
 - **Privilégier l'ABASAGLAR®** lorsque l'introduction d'un traitement par insuline Glargine U100 est indiqué
- *Poursuites de traitement :*
 - **Envisager systématiquement une interchangeabilité LANTUS® → ABASAGLAR® pour les patients dépendants** pour lesquels l'administration est réalisée durablement (en hospitalisation et au-delà) par un personnel soignant

Illustration facteurs liés aux patients : acceptation de l'interchangeabilité

Raison du retour au médicament de référence (consignée dans le DP)	Nb de patients
El rapportés par le patient sous BS	7
Meilleur soulagement avec le princeps	1
Refus du BS par patient	1

Exemple infliximab, CHU de Toulouse 2017

Conclusion

