

28 mars 2019



BIOSIMILAIRES

Le point de vue du clinicien

Dr Ludovic CAILLO

Hépatogastro-entérologie

CHU Nîmes

Liens d'intérêts

ABBVIE, AMGEN, FERRING, JANSSEN, PFIZER, TAKEDA, TILLOTS

A decorative background featuring a large, dynamic splash of water in shades of light blue and white, centered on a white background. The splash is composed of many smaller droplets and streams, creating a sense of movement and freshness.

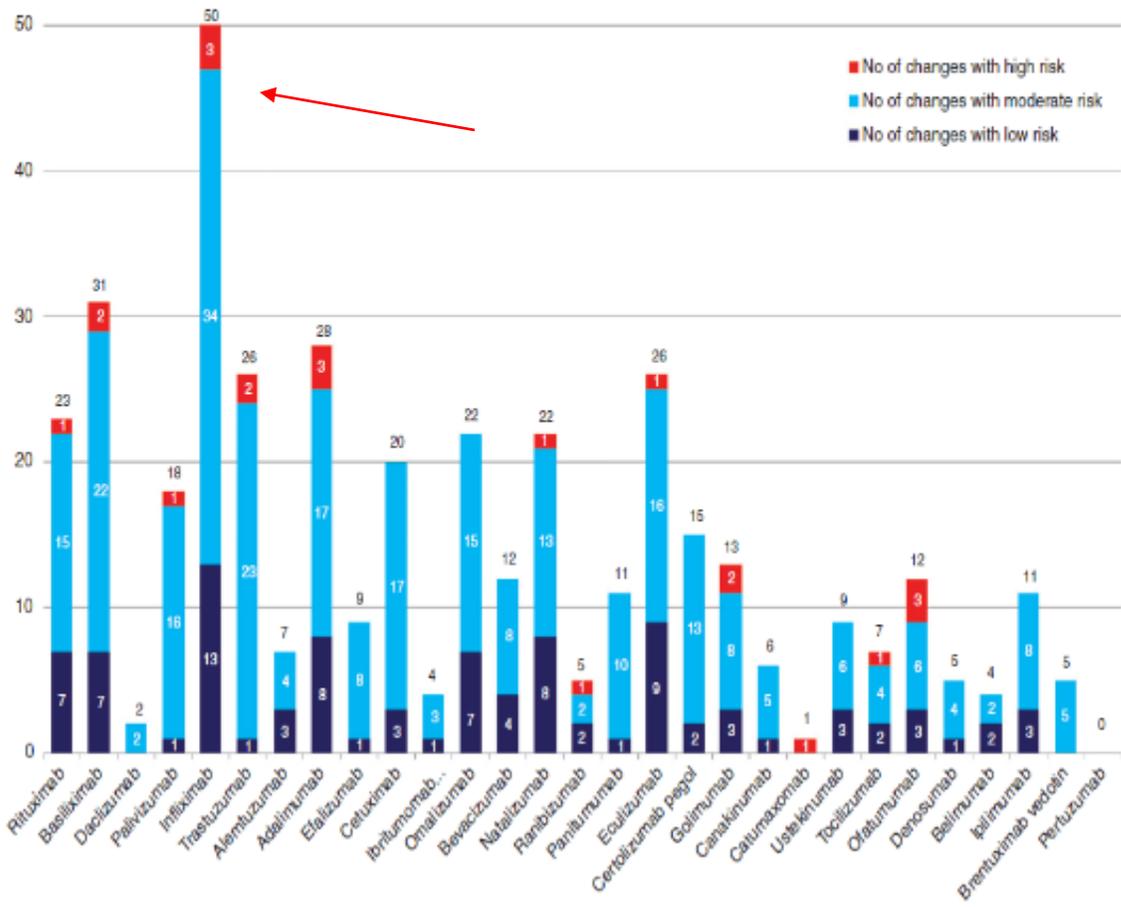
Introduction

- Gastro-entérologie: « Parent pauvre » du développement des biosimilaires:
 - > Notion d'extrapolation
- Nombreuses réticences initiales des patients et des médecins:
 - > Notion d'interchangeabilité
- Mais le volume de perfusions d'Infliximab en gastro-entérologie et la pression financière ont très rapidement fait changer les positions

Introduction – L'effort pédagogique des laboratoires

« le princeps d'aujourd'hui est un biosimilaire du princeps d'hier... »

- Nombre de changements de procédés de fabrication d'anticorps monoclonaux post-AMM en fonction du risque associé (sources : EPAR des Anticorps monoclonaux autorisés en Europe depuis 1998)



L'infliximab a subi 50 changements de process de fabrication depuis sa commercialisation dont 37 à risque modéré ou élevé

Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Current Medical Research and Opinion*. 2016; 32:5, 829-834

Introduction – Exemple de l’Infliximab

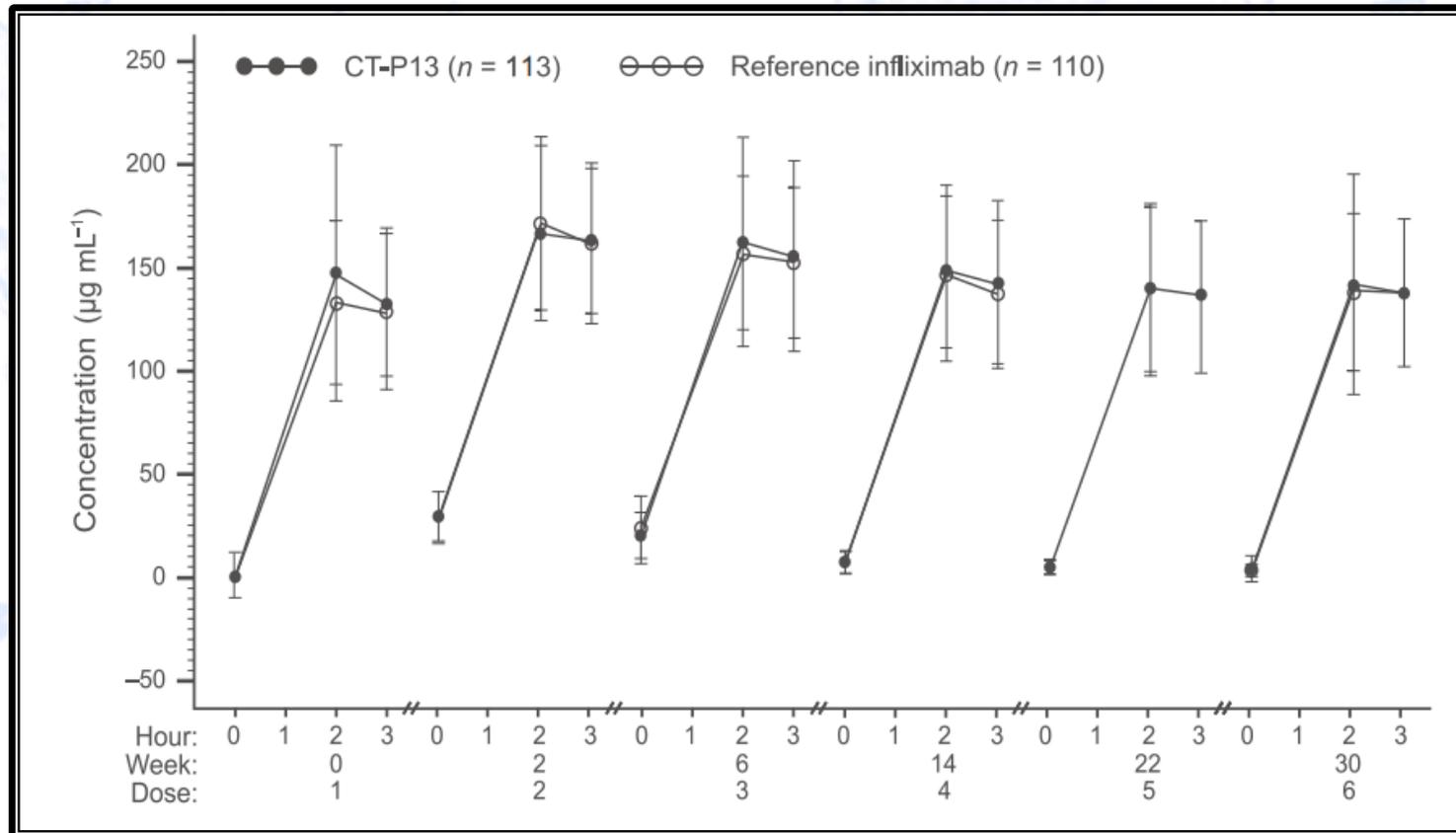
AMM européenne en 2013 du CT-P13 (Remsima, Inflectra), biosimilaire de l’infliximab (Remicade), Ac anti TNF monoclonal dans la SPA, PR, psoriasis, rhumatisme psoriasique, et MICI : RCH, maladie de Crohn

Mais, par extrapolation des données en rhumatologie...

- Est-ce vraiment similaire en initiation de traitement ?
- Peut-on extrapoler ces résultats aux autres spécialités ?
- Peut-on switcher en entretien vers le biosimilaire ?
- Qu’en pensent les médecins et les patients ?

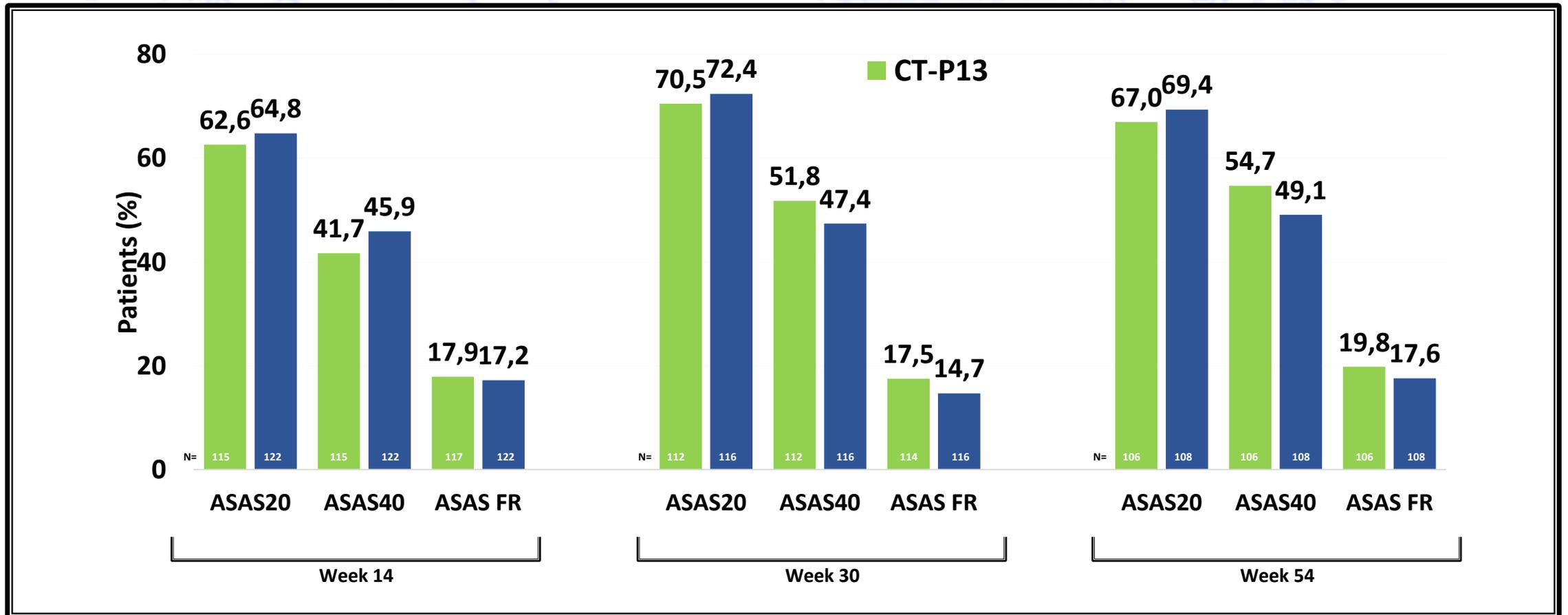
Est-ce similaire en initiation de traitement ?

Etude Planetas : phase III randomisée comparant l'IFX princeps (Remicade) au CT-P13 (Inflectra, Remsima) dans la SPA



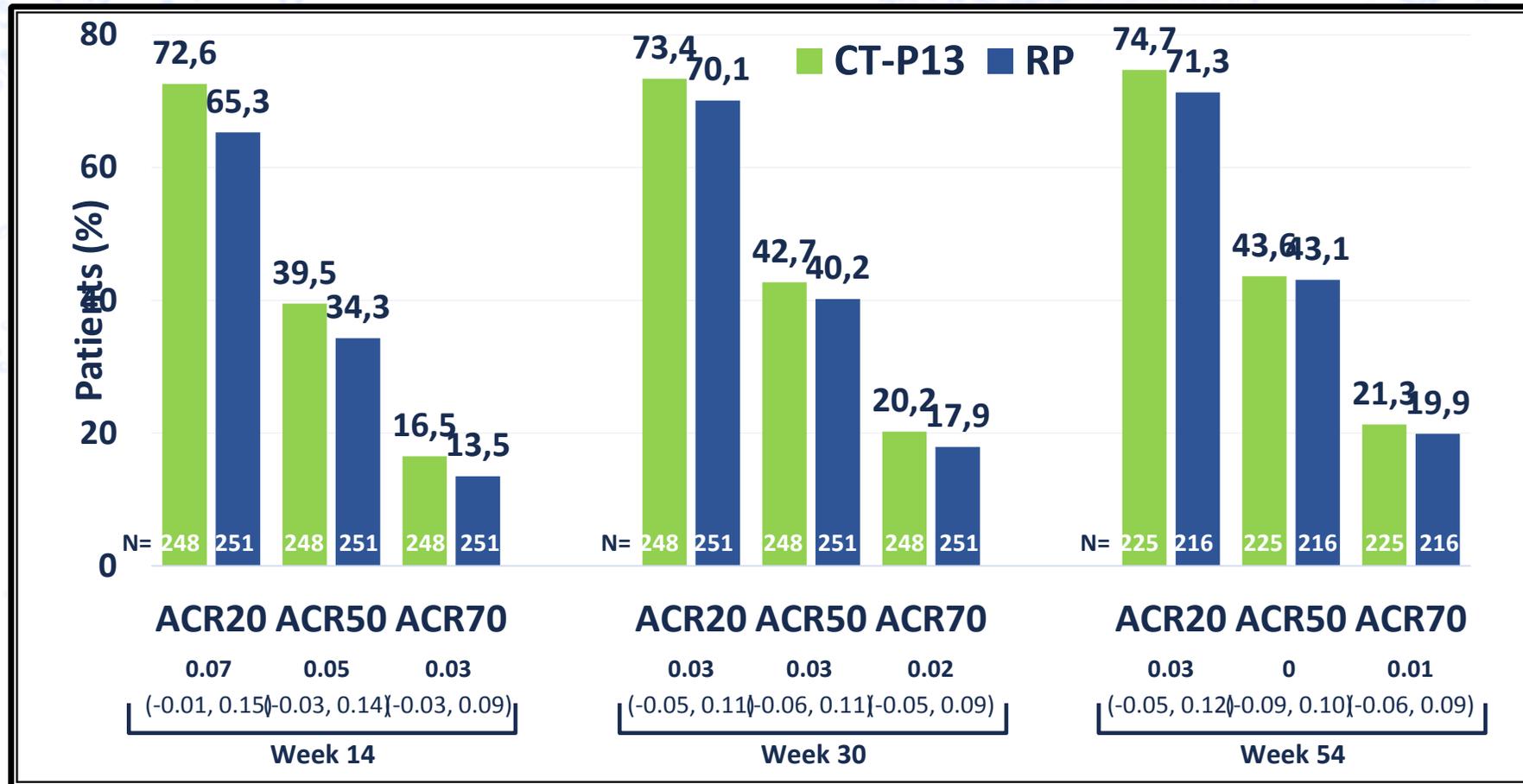
Est-ce similaire en initiation de traitement ?

Etude Planetas : phase III randomisée comparant l'IFX princeps (Remicade) au CT-P13 (Inflectra, Remsima) dans la SPA



Est-ce similaire en initiation de traitement ?

Etude Planetra : phase III randomisée comparant l'IFX princeps (Remicade) au CT-P13 (Inflectra, Remsima) dans la PR



Peut-on extrapoler en gastroentérologie les données de rhumatologie en initiation de traitement ?

Très peu de données en gastroentérologie, petites publications de nombreuses équipes

24-30 weeks						
Fistulizing CD						
Park et al.	0.67	0.27	0.92	4/6		11.88
Luminal CD						
Jung et al.	0.95	0.74	0.99	21/22		9.01
Park et al.	0.79	0.64	0.89	31/39		32.44
Gesce et al.	0.67	0.54	0.78	39/58		42.18
Hlavty et al.	0.88	0.27	0.99	3/3		4.49
Total	0.77	0.63	0.86	98/128		

- Pas d'étude de comparaison dans les MICI jusqu'en 2017
- Les résultats des biosimilaires sont identiques à ceux de l'infliximab princeps

 Utilisation validée «et admise» en initiation de traitement +++

Peut-on extrapoler en gastroentérologie les données de rhumatologie ? Réticence initiale des gastroentérologues

Etude Hongroise : 51 gastroentérologues MICIstes interrogés par questionnaires anonymes en 2014

Initiation par le biosimilaire CT-P13 obligatoire en Hongrie depuis 2014

Risk perception regarding the use of biosimilars in UC

No concerns

10 (19.6)

Concerns regarding the safety or efficacy

34 (66.7)

Should not be applied because of lack of RCTs in UC

6 (11.8)

Réticence initiale des gastroentérologues ++

Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

Différence par rapport à l'oncologie ++

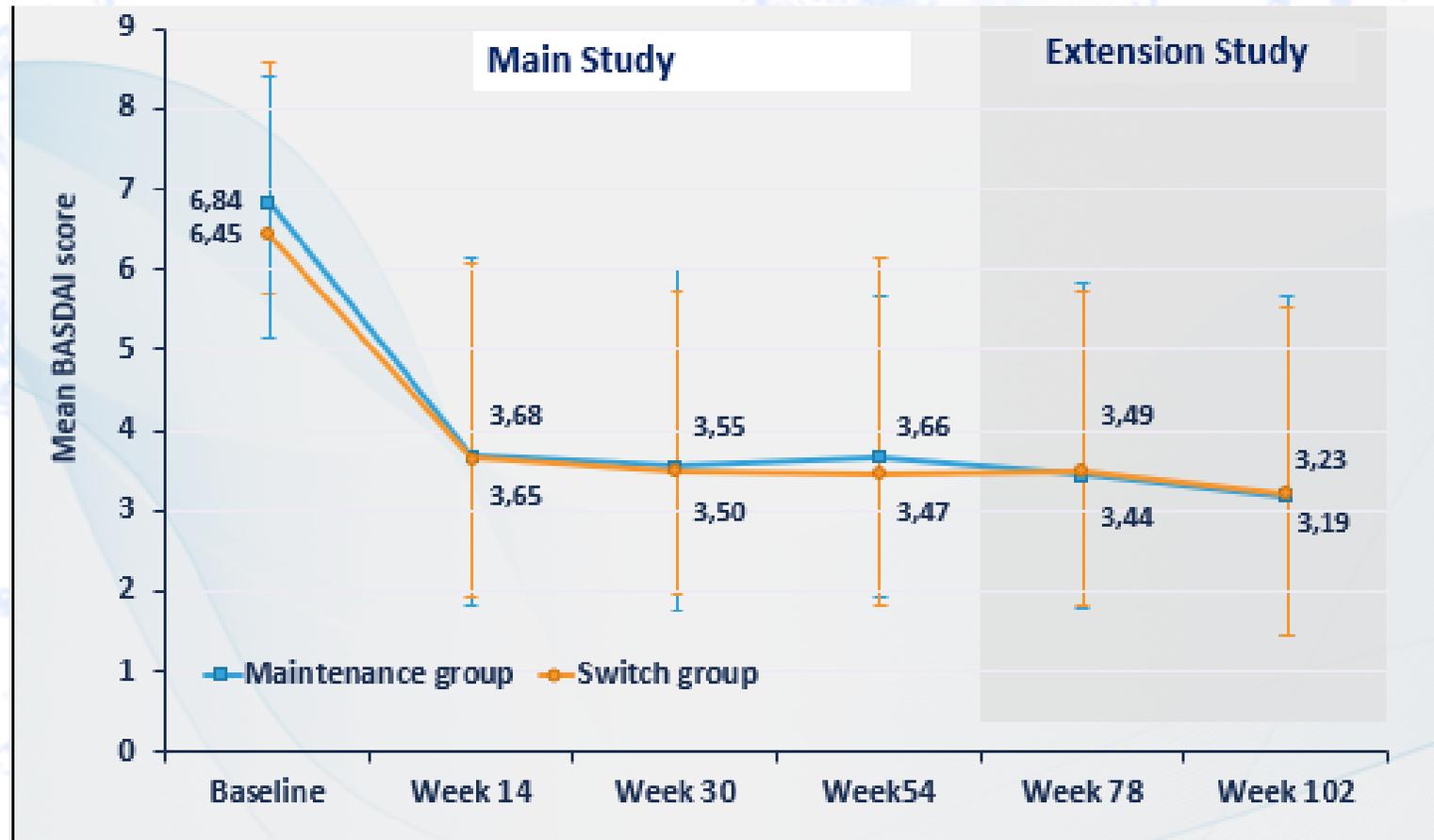
- MICI : maladies chroniques, patients traités au long cours, souvent + de 4 ans (réticence du switch ++)
- MICI : symptômes souvent subjectifs (douleurs, inconfort digestif, diarrhée), 40 % de patients colopathes...

Quel est le risque de l'interchangeabilité ?

- Perte d'efficacité par rapport à la molécule princeps ?
- Risque d'immunisation (surtout en l'absence de combothérapie par azathioprine ou méthotrexate) ?
- Mauvaise tolérance (réactions allergiques, maladies sériques) ?
- Pour le médecin : problème de la durée des consultations...

Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

Etude Planetas : changement des patients sous IFX princeps (Remicade) pour le CT-P13 (Inflectra, Remsima) dans la SPA : 84 patients



Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

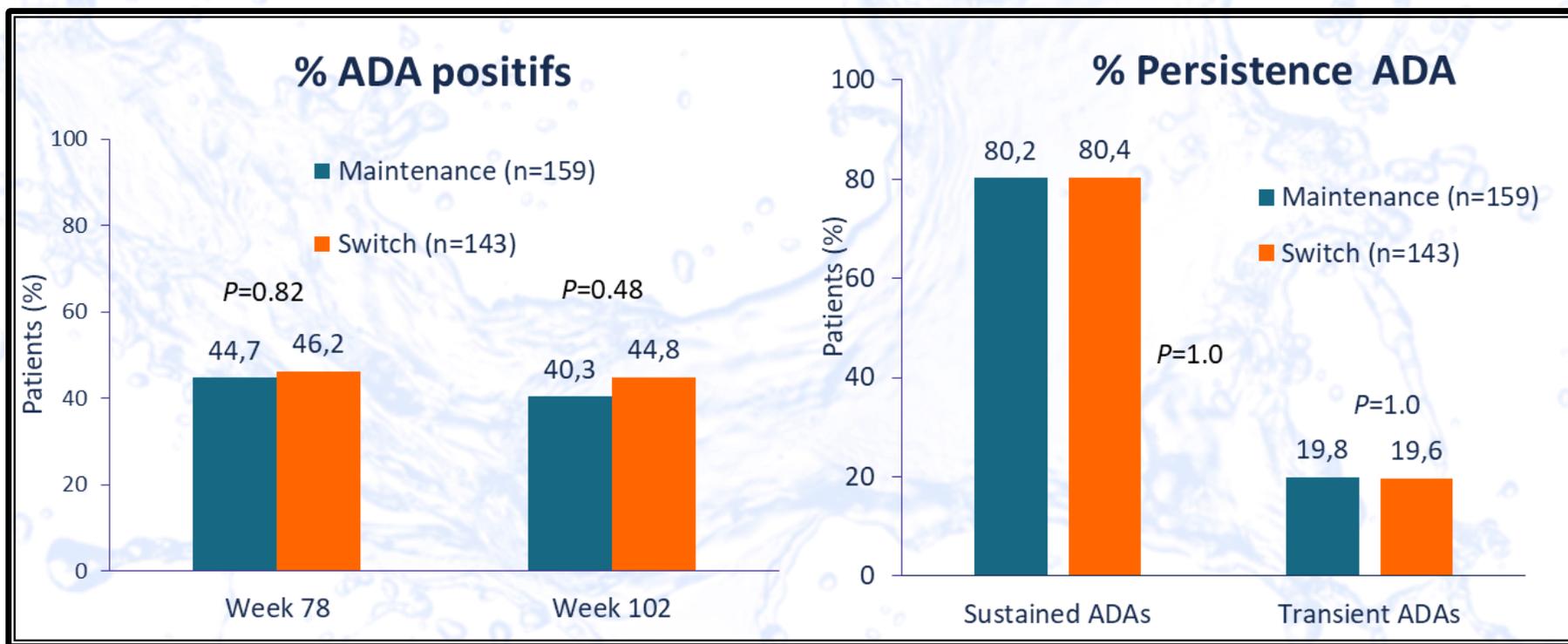
Etude Planetas : changement des patients sous IFX princeps (Remicade) pour le CT-P13 (Inflectra, Remsima) dans la SPA : 84 patients

TEAE	Maintenance group* (n=90)	Switch group† (n=84)
Extension study period		
Infusion-related reactions	7 (7.8)	6 (7.1)
Tuberculosis	1 (1.1)	1 (1.2)
Latent tuberculosis	5 (5.6)	7 (8.3)
Serious infection	2 (2.2)	1 (1.2)
Pneumonia	0	0
Drug-induced liver injury	0	0
Vascular disorders	3 (3.3)	2 (2.4)

Pas d'augmentation du risque d'effets indésirables

Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

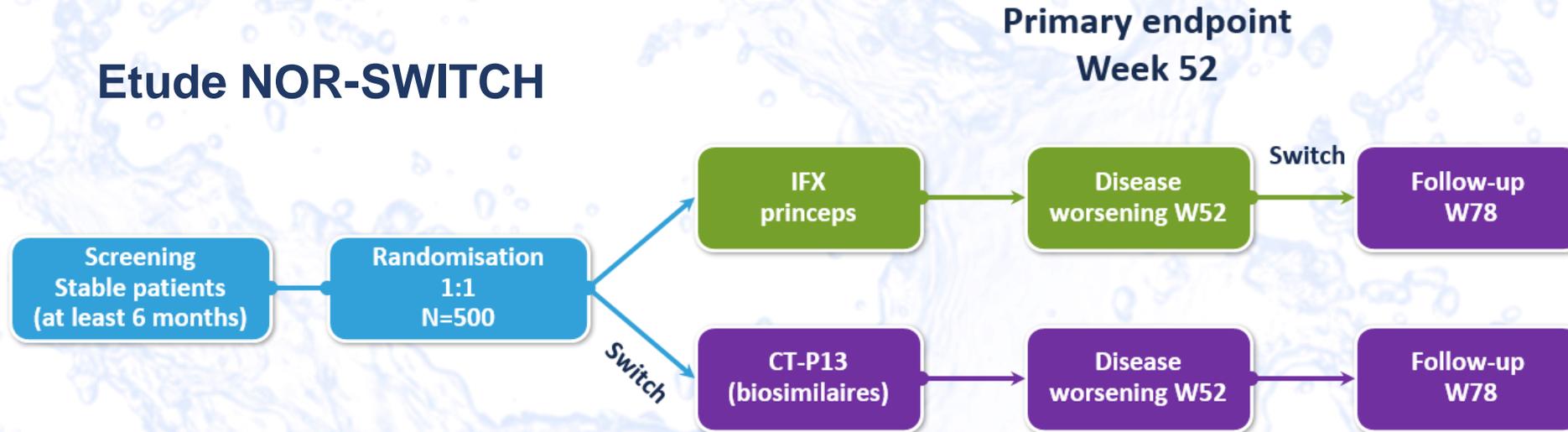
Etude Planetra : changement des patients sous IFX princeps (Remicade) pour le CT-P13 (Inflectra, Remsima) dans la PR : 143 patients



Pas d'augmentation du risque d'immunisation

Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

Etude NOR-SWITCH

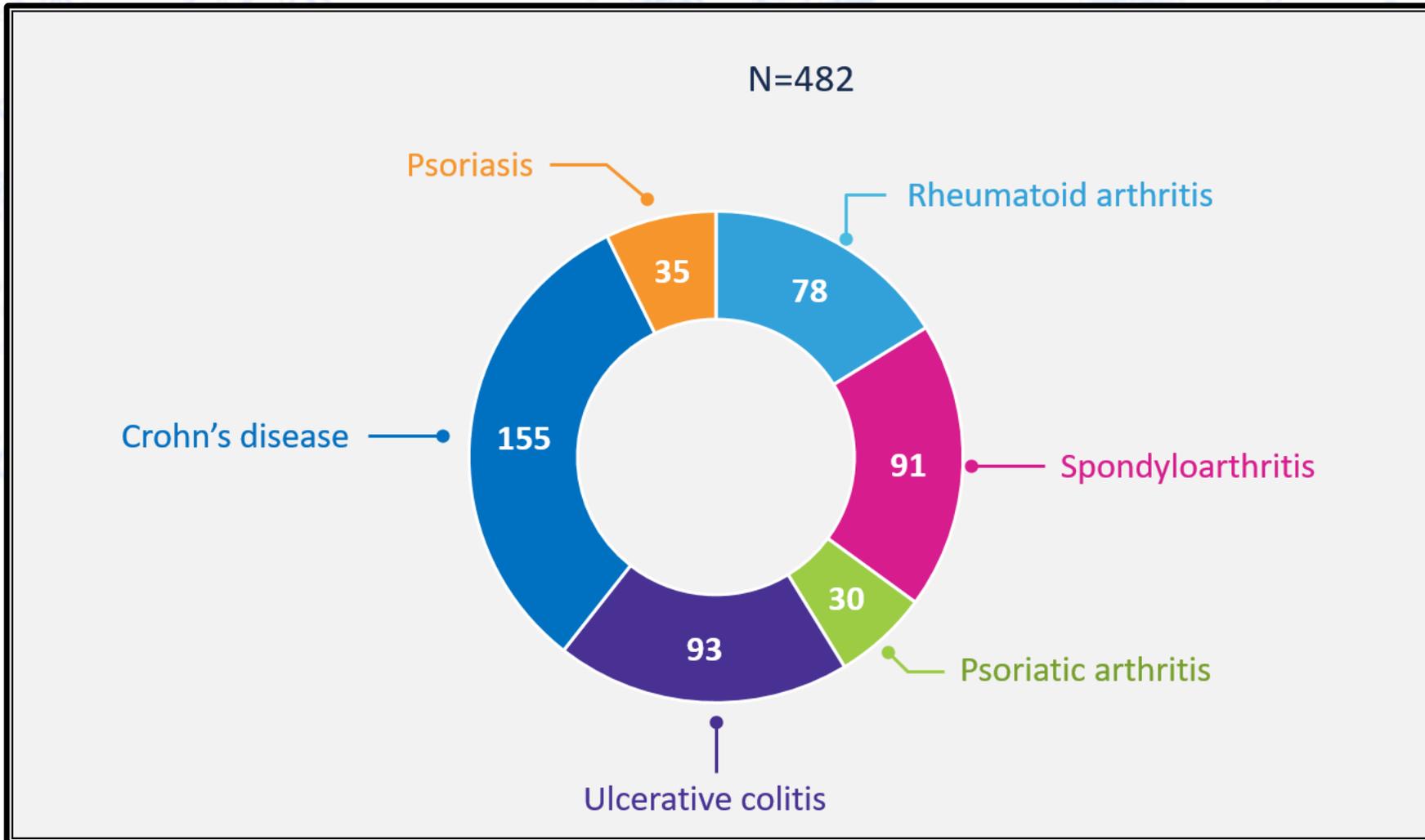


Etude randomisée en double aveugle, en groupes parallèles comparant l'efficacité et la sécurité du changement de l'infliximab de référence vers son biosimilaire par rapport au maintien d'un traitement par l'infliximab de référence chez les patients atteints de PR, SPA, RPs, RCH, MC ou psoriasis.

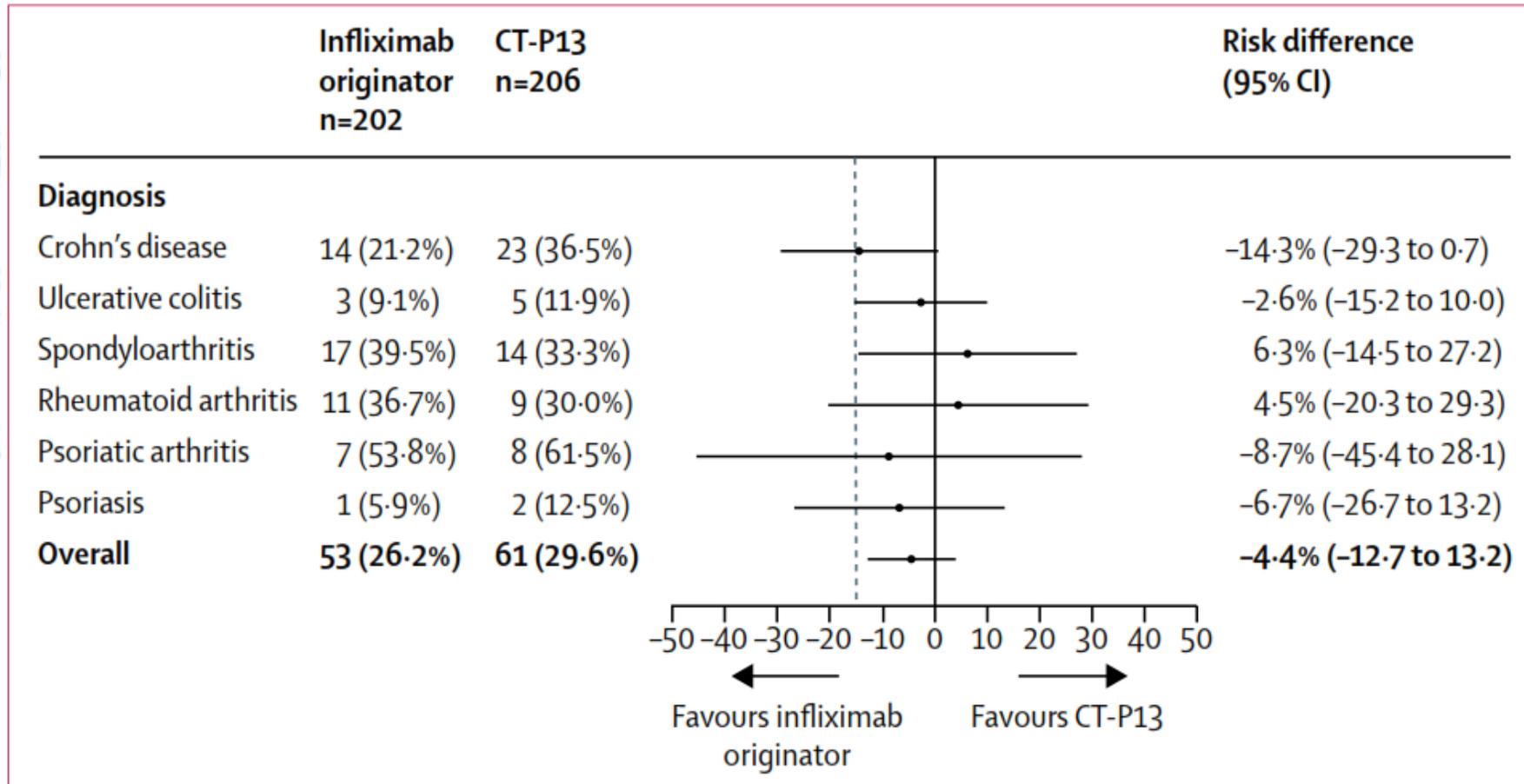
Etude en rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie

PR = polyarthrite rhumatoïde ; SPA = spondylarthrite ankylosante ; RPs = rhumatisme psoriasique ; RCH = rectocolite hémorragique ; MC = maladie de Crohn

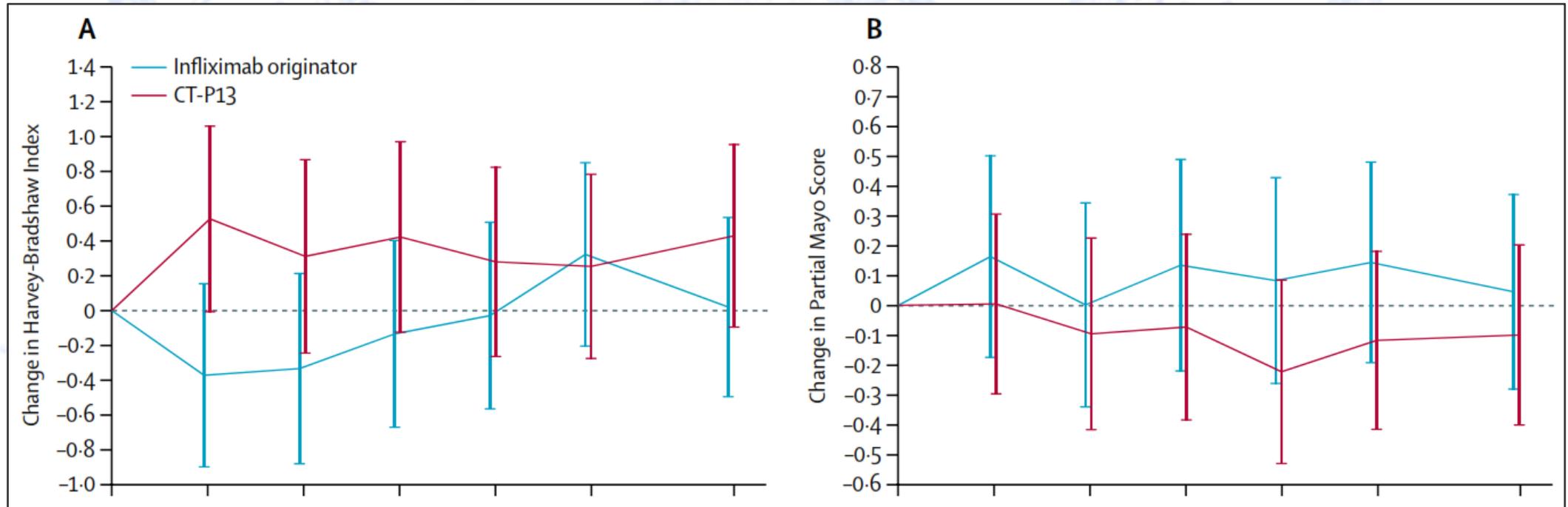
Peut-on switcher pour un biosimilaire ?



Peut-on switcher pour un biosimilaire ?



Peut-on switcher pour un biosimilaire ?



Pas de différence concernant l'efficacité, les effets secondaires, le taux d'immunisation

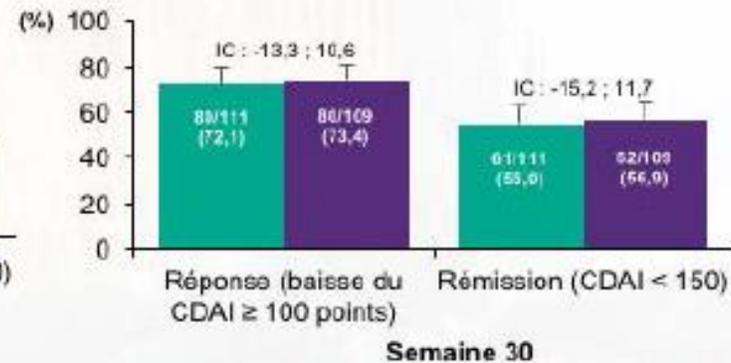
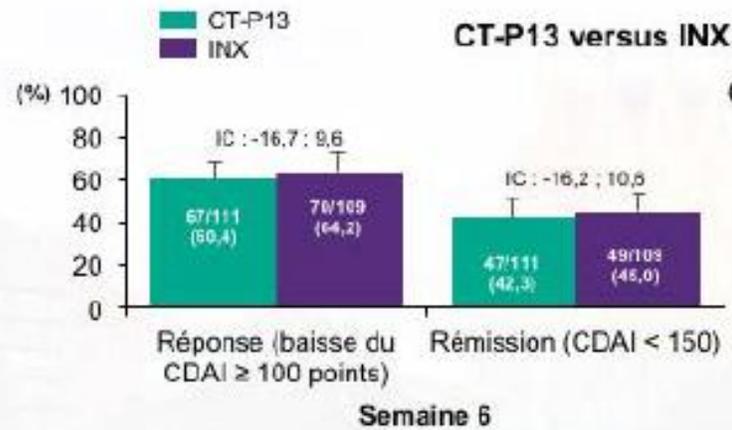
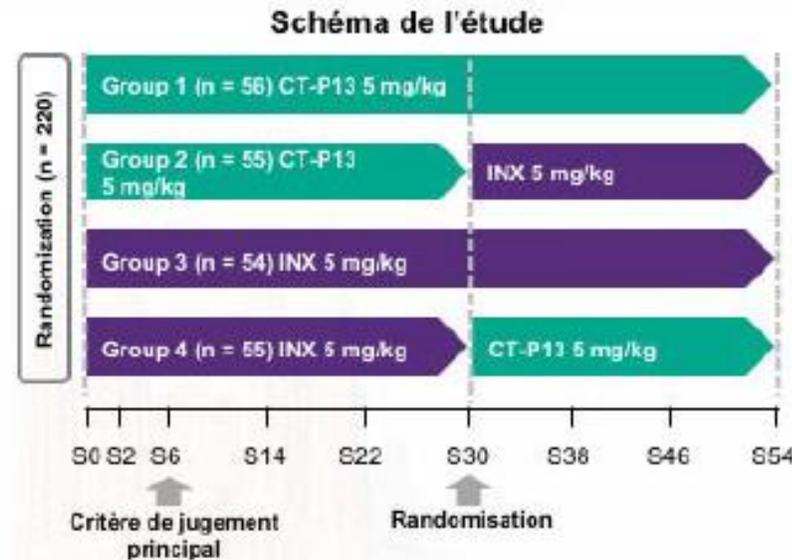
Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

Compte-rendu d'après le congrès
de l'United European
Gastroenterology Week

1^{er} essai contrôlé randomisé étudiant le switch d'infliximab dans les MICI ! (1)

25

- **Méthode** : essai de non-infériorité, randomisé, contrôlé
 - comparant le CT-P13 (biosimilaire) à l'infliximab de référence (INX) dans la maladie de Crohn
 - évaluant l'efficacité et la tolérance du switch de l'INX vers le CT-P13 et vice versa



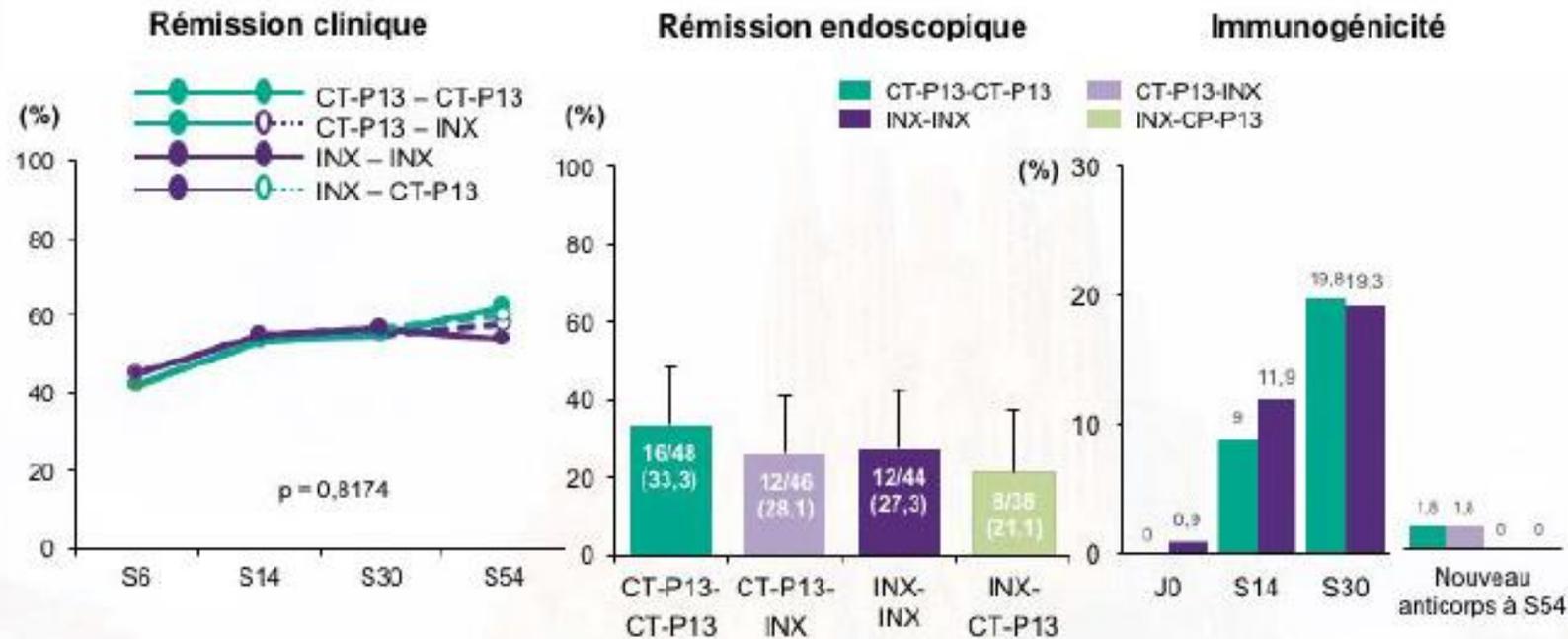
Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

Compte-rendu d'après le congrès de l'United European Gastroenterology Week

1^{er} essai contrôlé randomisé étudiant le switch d'infliximab dans les MICI ! (2)

26

- Efficacité et tolérance à S54 du switch à S30



→ Dans cette étude à haut niveau de preuve, le CT-P13 est aussi efficace que l'INX. Le switch ne modifie pas le profil d'efficacité et de tolérance de l'infliximab

Peut-on switcher pour un biosimilaire ?

Efficacité du CT-P13 dans les MICI

Auteurs	Pays	Année	N
Jung et al.	Corée du sud	2015	74
Park et al.	Corée du sud	2015	173
Kang et al.	Corée du sud	2015	17
Farkas et al.	Hongrie	2015	39
Farkas et al.	Hongrie	2016	63
Gecse et al.	Hongrie	2016	291
Jahnsen et al.	Norvège	2016	78
Keil et al.	Rep. Tchèque	2016	52
Smits et al.	Pays-Bas	2016	83
Bortlik et al.	Rep. Tchèque	2016	104
Kolar et al.	Rep. Tchèque	2016	74
Fiorino et al.	Italie	2016	397
Jørgensen et al.	Norvège	2017	248

- >20 études publiées (PubMed)
- En majorité patients naïfs
- **Efficacité similaire au princeps**
- **Méta-analyse (11 études, N=829)**
 - **réponse clinique S24-30 :**
Crohn : 0,77 (95% IC = 0,63-0,86)
RCH : 0,77 (95% IC = 0,67-0,85)

Komaki et al. APT 2017

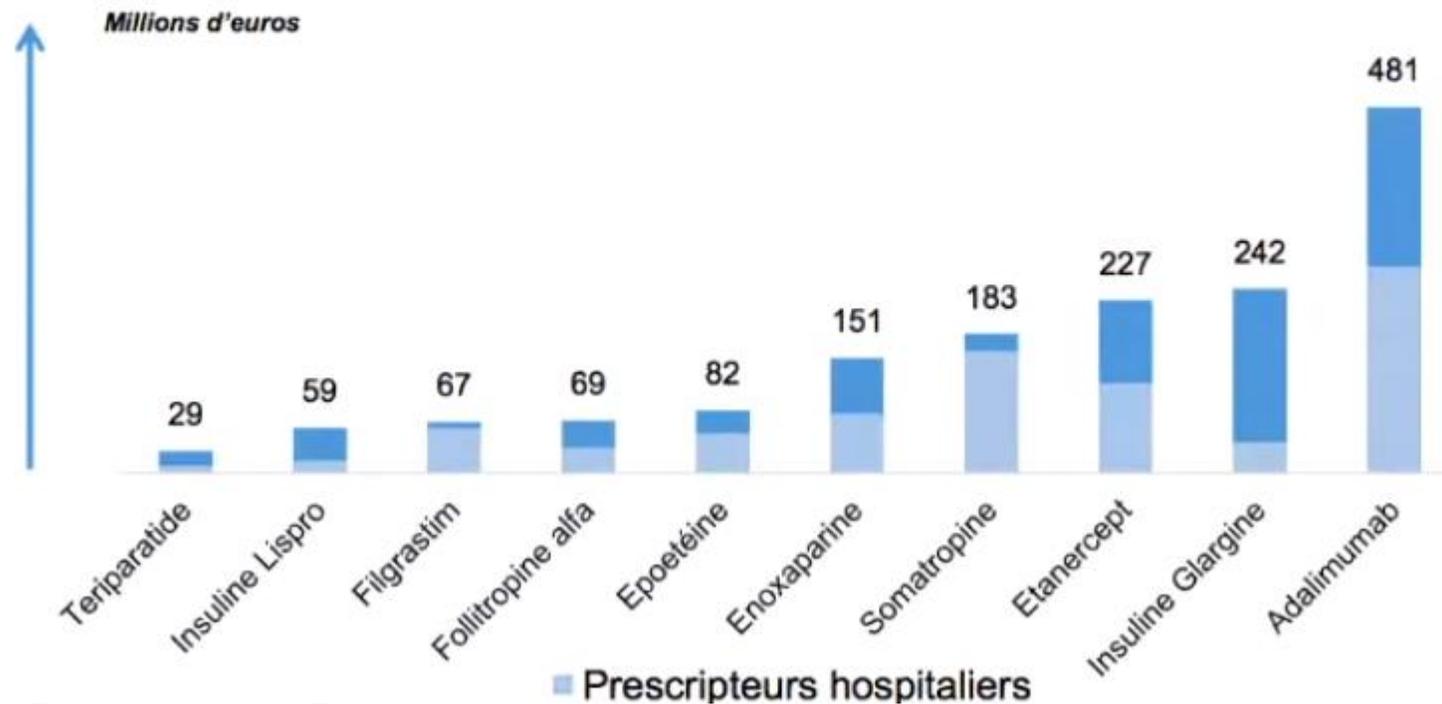
Biosimilaire : Attention ! IV \neq SC

Biosimilaires de l'adalimumab (octobre 2018)

Compagnie	Biosimilaire	Nom de marque	Approbation EU	JO France
Amgen (USA)	ABP 501	AMGEVITA®	Mars 2017	17 Octobre 2018
Samsung Bioepis/Biogen (South Korea)	SB5	IMRALDI®	Août 2017	17 Octobre 2018
Boehringer Ingelheim (Germany)	BI 695501	CYLTEZO®	Novembre 2017	
Sandoz (Germany)	GP2017	HYRIMOZ®	Juillet 2018	30 Octobre 2018
Mylan/Fujifilm Kyowa Kirin Biologics (USA)	FKB327	HULIO®	Septembre 2018	

Biosimilaire SC: Enjeu économique +++

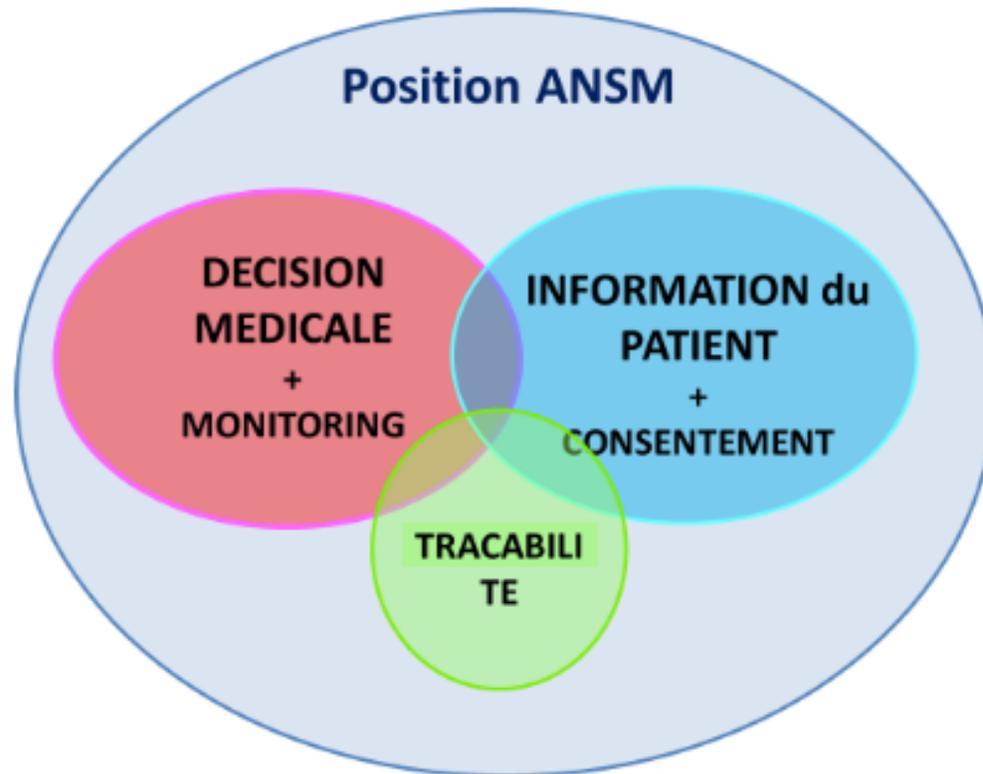
Montants remboursés en ville en 2017 par groupe de biosimilaires



Qu'en pensent les patients ?

L'INTERCHANGEABILITE

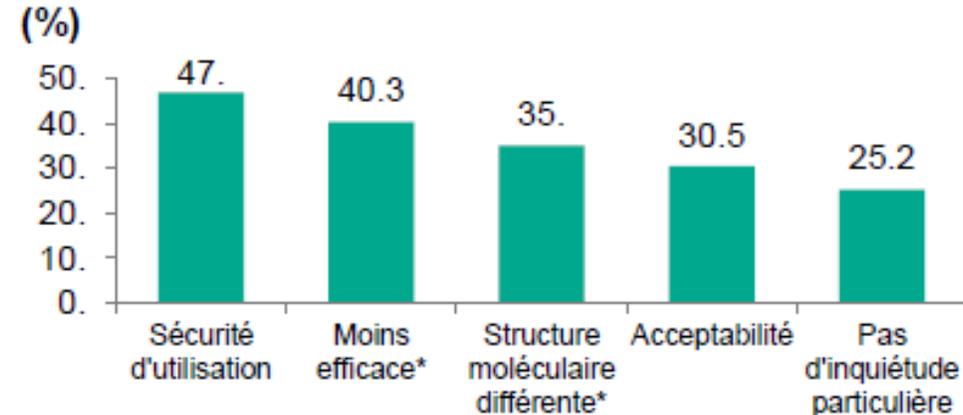
...Plus compliquée avec les biosimilaires ambulatoires (s/c) et l'interchangeabilité des traitements !



Qu'en pensent les patients ?

Comment sont perçus les BS ?

- Méthode
 - Étude menée par l'EFCCA, de novembre 2014 à octobre 2015
 - Questionnaire en ligne (14 questions traduites en 9 langues)
- Résultats
 - 1 181 réponses
 - 61,6 % des patients n'avaient jamais entendu parler des biosimilaires
 - Parmi les 449 patients en ayant entendu parler
 - ¾ des patients ont des craintes par rapport aux biosimilaires
 - 55 % pensent que le problème du coût doit passer après l'efficacité et la tolérance du traitement
 - 90 % sont gênés par l'extrapolation



* Comparativement à la molécule princeps

- La majorité des patients ne sont pas familiers avec les biosimilaires.
Le dialogue soignant-patient est donc majeur !

Qu'en pensent les patients ? L'interchangeabilité

➤ Les études contrôlées (NOR-SWITCH...)
ou non (BENEFIT....)

➤ Les expériences « personnelles »...

de Paris à Bordeaux

La crainte de l'effet « NOCEBO »

La crainte de la « SUBSTITUTION »

L'EFFET NOCEBO DES BIOSIMILAIRES

Un obstacle à la prescription ?

Pr Thierry Schaeferbeke, Marc Scharlinger*

Rheumatol Ther (2017) 4:209–218
DOI 10.1007/s40744-017-0085-z



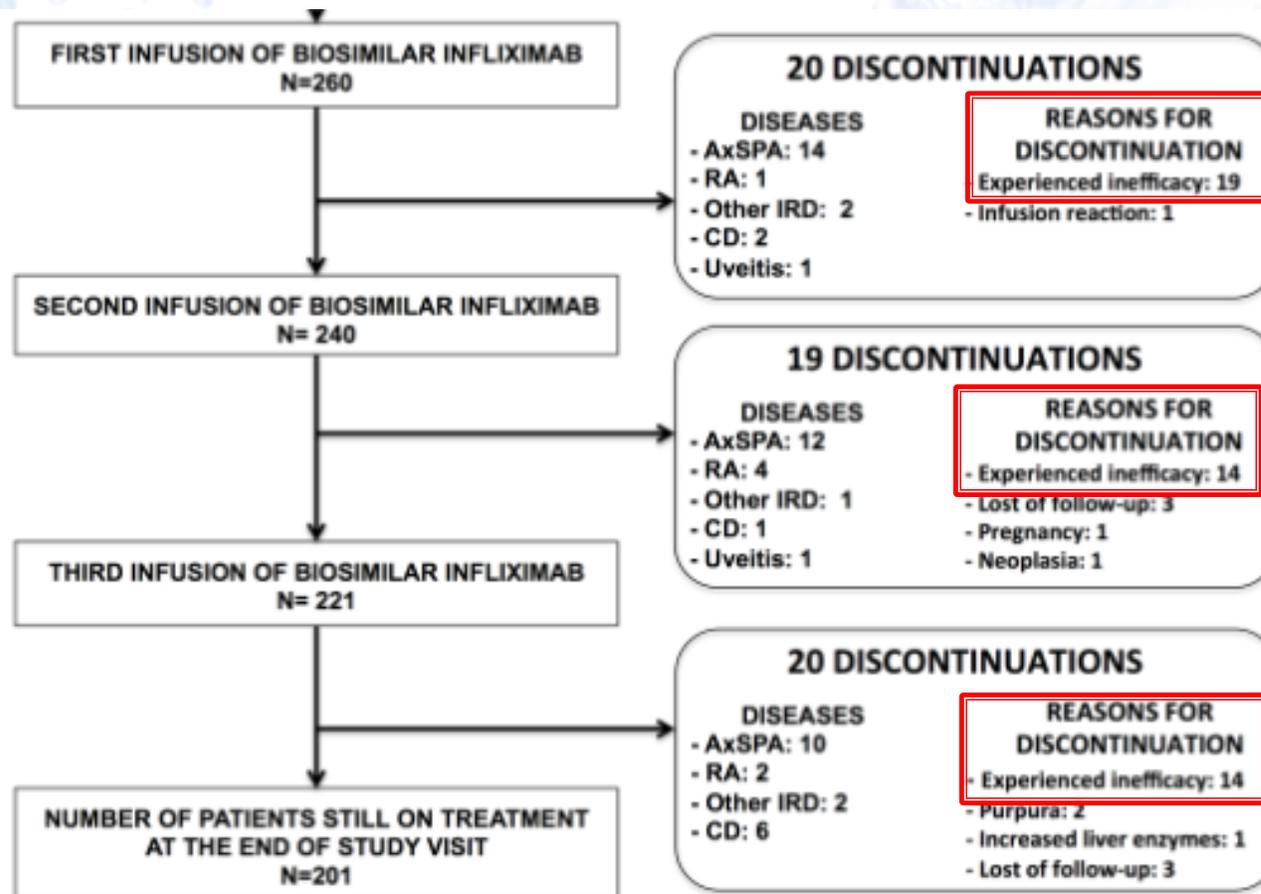
REVIEW

Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect

Mourad F. Rezk · Burkhard Pieper

Qu'en pensent les patients ?

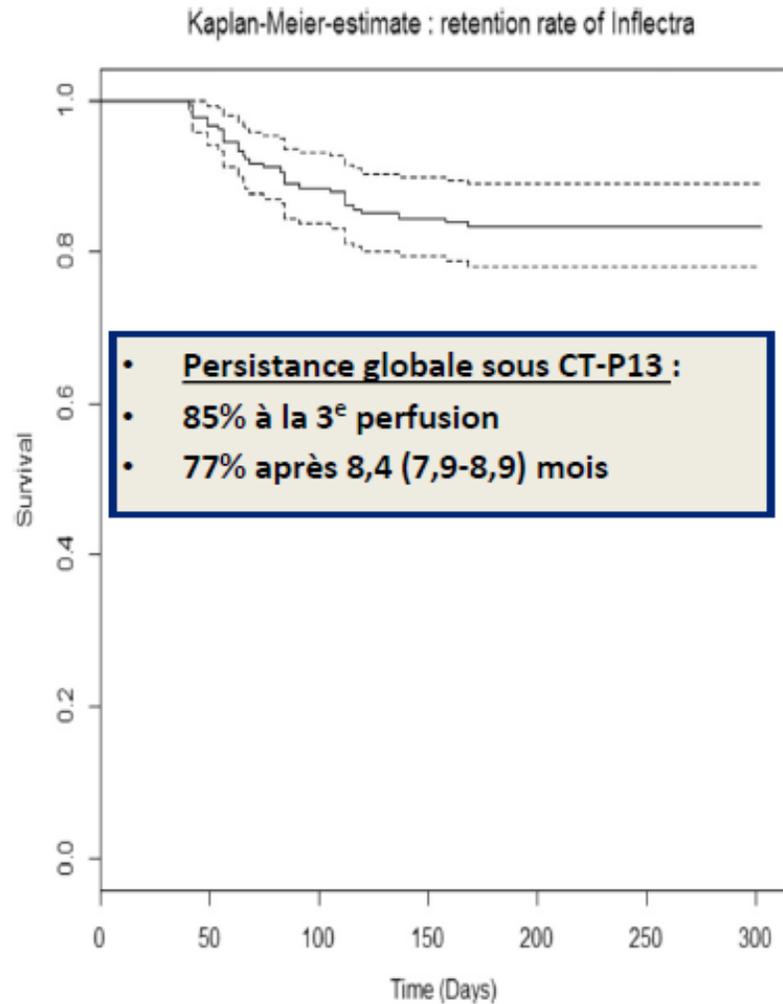
Etude prospective de Cochin : 260 patients en entretien sous Remicade (**4,5 ans de traitements** par Remicade en médiane [**30 perfusions**]), systématiquement switchés pour le CT-P13,



➔ Arrêt du CTP13 chez 47 patients (18%) pour inefficacité

➔ Reprise du Remicade efficace chez 80% patients en échappement

Qu'en pensent les patients ?



Arguments pour effet nocebo :

- 80% des arrêts : **inefficacité ressentie**, en majorité SPA avec part subjective dans les scores BASDAI ou ASDAS
- Absence de modification des paramètres objectifs (CRP, gonflement articulation)
- Stabilité de TRI
- Amélioration avec le princeps

Qu'en pensent les patients MICI ?

Etude prospective hollandaise : 125 patients en entretien sous Remicade switchés pour le CT-P13,

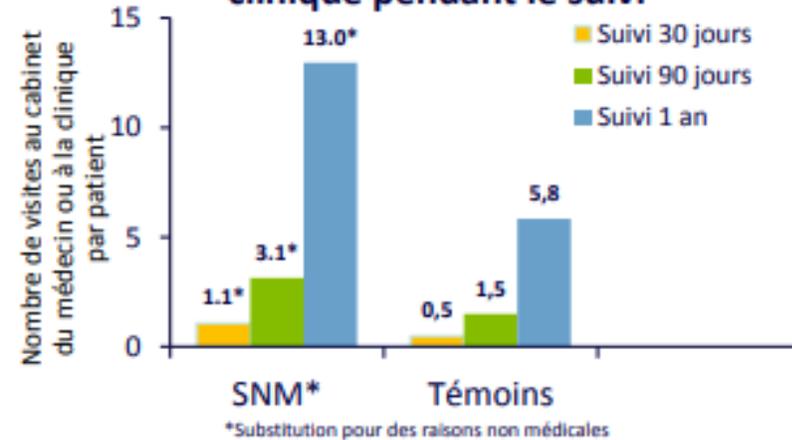
Demographics	CD	UC	RA	PsoA	AS
Number of total included patients (%)	73/125 (58.4)	28/125 (22.4)	9/125 (7.2)	5/125 (4)	10/125 (8.0)
Age (years)	46.2 ± 15.3	46.0 ± 18.0	59 ± 10.1	59.2 ± 14.2	52.2 ± 9.5
Female participants (%)	58.9	46.4	66.7	80.0	30.0
Baseline characteristics					
Infliximab treatment duration (years)	3.9 ± 1.4	3.5 ± 1.4	3.6 ± 1.4	2.9 ± 1.2	4.6 ± 0.5

- Effet nocebo chez 13% des patients (16/125) au bout de 3 ou 4 perfusions de CT-P13 (céphalées, arthralgies, réactions allergiques à la perfusion)
- CHU Nîmes: 720 perfusions par an, CHU MTP gastroentérologie : 2100 perfusions par an...

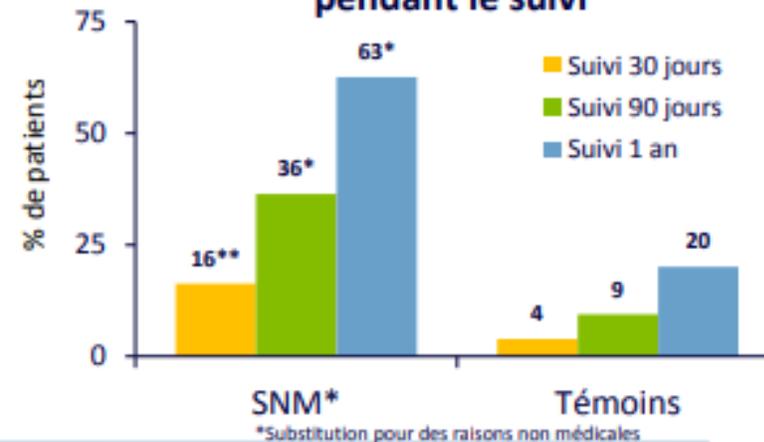
Qu'en pensent les patients ?

- Patients ≥ 18 ans traités par un anti-TNF pour un trouble auto-immun
- Déterminés rétrospectivement dans la base de données de dossiers médicaux électroniques Humedica (de 2007 à 2013)
- Deux groupes de patients
 - **Groupe dont l'ordonnance a été substituée pour des raisons non médicales :**
 - État stable pendant la période initiale de 90 jours
 - Substitution du traitement anti-TNF en raison du prix ou des assurances
 - **Groupe témoin :**
 - Associé au groupe dont l'ordonnance a été substituée pour des raisons non médicales quant aux caractéristiques clés: (type de maladie et stabilité de l'état du patient, traitement anti-TNF initial, sexe et âge)
 - Aucun changement de médicament en raison du prix
- * $p < 0,001$ pour le groupe dont l'ordonnance a été substituée pour des raisons non médicales vs le groupe témoin, d'après le test du chi carré et le modèle de régression à variables multiples;
- ** $p < 0,001$ pour le groupe dont l'ordonnance a été substituée pour des raisons non médicales vs le groupe témoin, d'après le test du chi carré et $p < 0,01$ d'après le modèle de régression à variables multiples.

Visites au cabinet du médecin ou à la clinique pendant le suivi

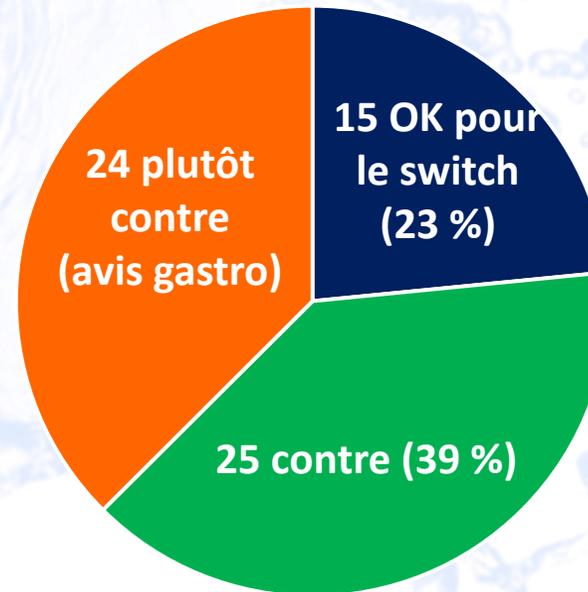
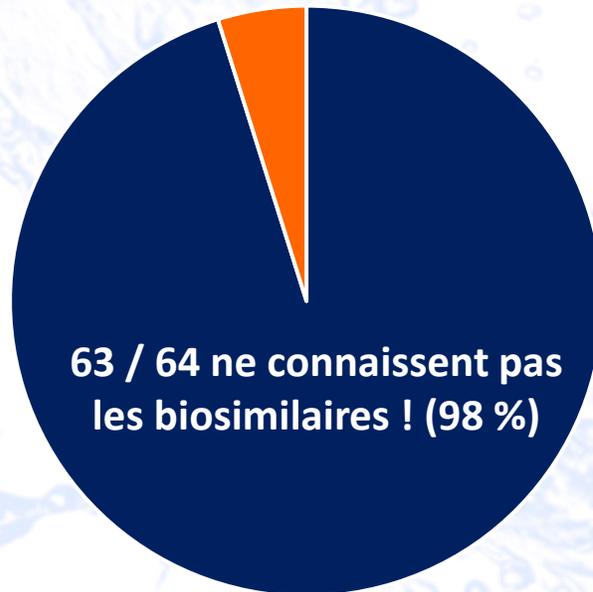


Modification du traitement en raison d'effets indésirables ou d'un manque d'efficacité pendant le suivi



Qu'en pensent les patients MICI ?

Etude réalisée par les pharmaciens dans le service de Montpellier, de janvier à juin 2018
64 patients MICI interrogés et informés par interne de pharmacie
Sous Remicade depuis + de 3 ans



Importance de l'éducation thérapeutique +++

La prescription de biosimilaire: un travail d'équipe!

NOS PATIENTS

1. Tout ne se résout pas au travers de la réception d'une « fiche d'infos patients »
2. Travail en amont important avec les associations de patients :
 - Qu'est ce que le patient est prêt à entendre ?
 - Qu'est ce qui pose question aux patients dans le concept biosimilaire ?
 - Comment s'affranchir de ses craintes ?

LES IDE

1. **Ne pas les oublier** dans la formation des services prescripteurs
2. Leur donner les outils permettant de répondre aux principales questions des patients
 - Définir le concept de biosimilaire
 - Répondre aux questions relatives à la sécurité d'utilisation de ces médicaments
3. L'infirmière reste une des confidentes préférées des patient(e)s

LES PRESCRIPTEURS

1. Tous ne sont pas associés au processus décisionnel des comités de médicament
2. Tous doivent être associés et convaincus de l'intérêt du bienfondé
3. Tous doivent être formés et informés sur les biosimilaires
 1. Modèle de développement clinique
 2. Concept de biosimilarité
 3. Réponses aux questions des patients

Rôle de lien du Pharmacien

La prescription de biosimilaire: Ne pas oublier les associations de patients !

La transparence permet la confiance



LES DIRECTS DE L'AFA
Que savoir des biosimilaires ?



LES DIRECTS
DE L'AFA

afas
Association Française
des Associations de
Patients

VOUS VÊTES CONFORMÉS ANNÉES PAR LES EXPERTS DES MOI

Conclusion

- Données très rassurantes sur l'utilisation des biosimilaires concernant l'efficacité, les effets secondaires et l'immunogénicité
- Utilisation recommandée en initiation de traitement
- Etudes rassurantes concernant le switch : ETP pour information des patients
- Différence avec l'oncologie : longues durées de traitements et patients symptomatiques

Merci



Merci



Pourquoi le biosimilaire n'est pas générique ?

Générique

- Formule chimique identique
- Même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution)
- Même composition qualitative et quantitative
- Même biodisponibilité
- Les excipients peuvent être différents

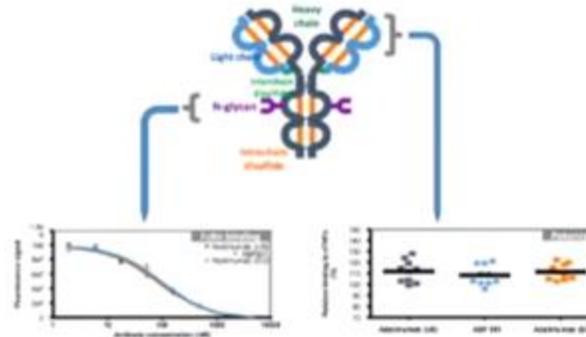
Biosimilaire

- Produit biologique complexe, issu du vivant
- Ne peut être une copie stricte du princeps :
 - Même formule biologique (séquence ADN, chaîne peptidique...)
 - Mais **variations possibles** (glycosylation, excipient...)
- Processus d'enregistrement spécifique :
 - **Plus exigeant** que celui d'un générique
 - Comprend des **études cliniques** :
 - **Bioéquivalence** (biodisponibilité équivalente...)
 - **La non-infériorité sur une indication du princeps**
 - **Extrapolation à toutes les indications du princeps**

Les différentes étapes du développement

- Développement d'un produit similaire
 - Spécification physico-chimique
 - Spécification biologique
- Méthodes analytiques pertinentes confirment l'identité du produit et un profil comparable à la référence

ETUDE *IN VITRO*



Les différentes étapes du développement

ETUDE *IN VIVO*
(PRÉCLINIQUE)

ETUDE *IN VITRO*



- *In vivo* chez l'animal : bio-équivalence

Les différentes étapes du développement



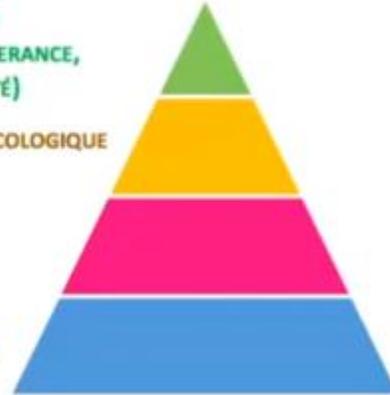
Les différentes étapes du développement

ETUDE CLINIQUE
(EFFICACITÉ, TOLÉRANCE,
IMMUNOGÉNÉICITÉ)

ETUDE PHARMACOLOGIQUE
(PK/PD)

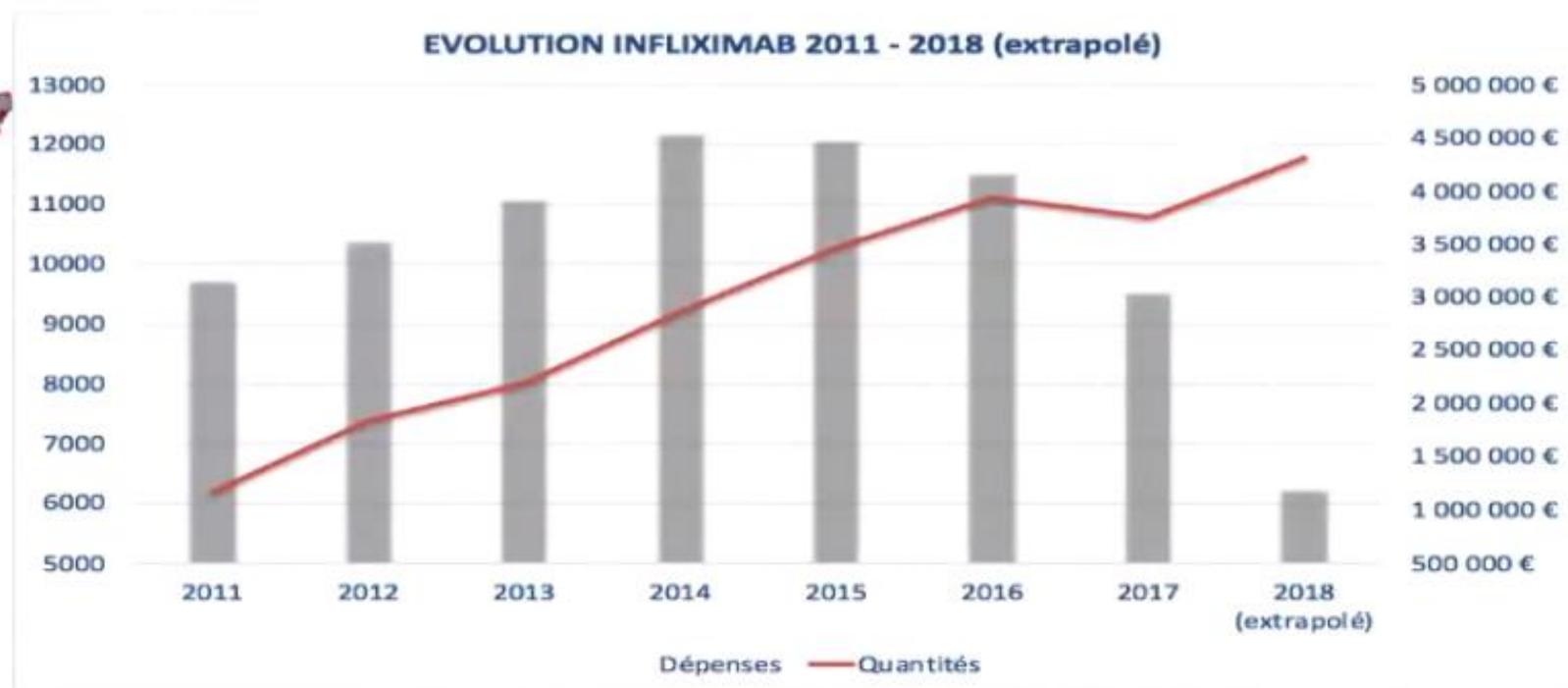
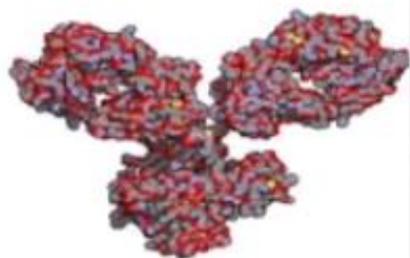
ETUDE *IN VIVO*

ETUDE *IN VITRO*



- Etudes d'équivalence comparative randomisées, en double aveugle, : efficacité, tolérance, immunogénicité
- Principe d'extrapolation

Diminution du coût... princeps et biosimilaire



Back up uegw 2017

Enfin un essai randomisé contrôlé comparant directement l'infliximab de référence (Remicade®) à son biosimilaire, et évaluant l'efficacité et la tolérance du switch d'infliximab dans la maladie de Crohn.

220 patients ont été randomisés pour recevoir soit du CT-P13 soit de l'INX. Au cours du suivi de 30 semaines, il n'existait aucune différence en termes d'efficacité, de tolérance, d'immunogénicité ni de qualité de vie.

À 30 semaines, la moitié des patients traités par INX étaient switchés vers le CT-P13, et la moitié des patients traités par CT-P13 vers le INX.

À la semaine 54, il n'existait aucune différence entre les 2 molécules pour les nombreux critères d'efficacité et de tolérance évalués.

Cette étude à haut niveau de preuve confirme l'innocuité du switch d'infliximab au cours des MICI.