

NOR-SWITCH

Que nous apprend l'étude norvégienne de remplacement de l'infliximab concernant la sécurité des patients chez qui un agent biologique est remplacé par un biosimilaire ?

CE QU'IL FAUT RETENIR



De nombreux médecins se posent des questions sur les effets du remplacement d'un agent biologique par un biosimilaire chez les patients qui sont stables.



NOR-SWITCH est une étude randomisée menée en double aveugle conçue pour évaluer les effets du remplacement de l'agent biologique originel, l'infliximab (Remicade®), par une version biosimilaire (Remsima®) dans six maladies inflammatoires.



Les données issues de cette étude peuvent aider à définir des recommandations concernant le changement de traitement mais il est important que les personnes qui les rédigent comprennent ce que ces données montrent et développent des politiques en conséquence.

REMPLACEMENT D'UN AGENT BIOLOGIQUE PAR UN BIOSIMILAIRE

La disponibilité des biosimilaires peut potentiellement accroître le nombre de patients qui pourraient recevoir des médicaments qui changent la vie. Les biosimilaires étant de plus en plus utilisés, la question qui se pose est la suivante : en quoi le remplacement par un biosimilaire affecte-t-il les patients qui sont stables sous traitement par l'agent biologique originel ? Les médecins sont en droit de se demander si le changement peut provoquer une réaction indésirable ou stimuler de manière indésirable le système immunitaire du patient, ce qui peut neutraliser le médicament et l'empêcher d'apporter un bénéfice clinique. Dans l'affirmative, cela pourrait restreindre les options thérapeutiques du patient, car il pourrait ne plus répondre au biosimilaire ni à l'agent biologique originel.

Cette question est particulièrement intéressante pour l'un des tout derniers biosimilaires approuvés, à savoir l'infliximab.¹ L'infliximab traite diverses maladies inflammatoires, notamment celles affectant les articulations (polyarthrite rhumatoïde), la peau (psoriasis en plaques) et l'intestin (maladie inflammatoire chronique de l'intestin). L'infliximab est un anticorps monoclonal, l'un des types de médicaments biologiques les plus gros et les plus complexes.

LE REMPLACEMENT, *qu'est-ce que c'est ?*

Le médecin traitant remplace un médicament par un autre en conservant la même intention thérapeutique chez des patients sous traitement. Ce changement peut avoir lieu par choix du médecin ou peut être dicté par la politique des autorités sanitaires, de l'établissement ou des organismes de remboursement.

La surveillance des effets du remplacement dans cette classe de médicaments est cruciale pour deux raisons : 1) l'infliximab est plus susceptible de stimuler le système immunitaire du patient que d'autres agents biologiques ; 2) les patients présentant les pathologies traitées par l'infliximab finissent par ne plus répondre au médicament du fait même de l'évolution de leur maladie. Ainsi, chez un patient qui ne répond plus au traitement, il peut être difficile de déterminer si le phénomène résulte du changement de médicament ou de la progression inéluctable de la maladie.

QUE SONT LES AGENTS BIOLOGIQUES ET LES BIOSIMILAIRES ?

Les médicaments biologiques sont utilisés pour traiter de nombreuses maladies graves comme le cancer, la sclérose en plaques et l'arthrite. Les agents biologiques sont de grosses molécules complexes et sont souvent fabriqués à partir de tissus ou de cellules vivantes cultivés en laboratoire.

En raison de cette complexité et du fait qu'ils sont fabriqués à partir d'organismes vivants, la copie identique des médicaments biologiques n'est pas possible. Par conséquent, les produits créés par les fabricants qui tentent de copier les agents biologiques sont appelés des biosimilaires.

Les autorités sanitaires ont ainsi établi des recommandations et des politiques concernant les biosimilaires afin de garantir une prescription et utilisation en toute sécurité. Il s'agit notamment de s'assurer que les biosimilaires et les agents biologiques ont des noms bien distincts pour que chaque membre de l'équipe médicale puisse identifier le médicament que reçoit chaque patient, ou de définir les informations claires et complètes qui doivent figurer dans la notice des biosimilaires afin de faciliter la prise de décision clinique.

¹L'utilisation d'un biosimilaire de l'infliximab (Remsima®) a été approuvée en Europe en 2013, en Colombie en 2014, au Brésil et au Venezuela en 2015, et aux États-Unis en 2016. Pour plus d'informations sur Remsima® veuillez consulter le site : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

QUEL EST L'INTÉRÊT DU CHANGEMENT DE TRAITEMENT ?

Les gouvernements du monde entier sont sous pression pour réduire les dépenses de santé. En Europe, l'une des manières de parvenir à ce résultat est d'utiliser le système des appels d'offres par lequel le gouvernement d'un pays invite les fabricants de médicaments comportant le même principe actif à soumettre leur meilleure offre. Chaque laboratoire soumet le prix auquel il est prêt à vendre ses médicaments, et le moins-disant remporte souvent le droit de vendre son médicament au pays en question pendant une période donnée.

Dans la plupart des cas, lorsqu'un biosimilaire remporte le marché, l'hôpital n'oblige pas les patients qui prennent un médicament biologique et qui sont stables à passer au biosimilaire. En revanche, tous les nouveaux patients (jamais traités) débiteront le traitement par le biosimilaire. Cela étant, de nombreux gouvernements aimeraient étendre ces politiques de remplacement à tous les patients et bénéficier ainsi de réductions de coûts supplémentaires si ce remplacement était sûr et médicalement approprié.

Même si l'adoption des biosimilaires chez tous les patients permettrait de faire des économies, certains médecins s'inquiètent des politiques qui imposeraient le remplacement global chez tous les patients d'un agent biologique par un biosimilaire, sans que des données de sécurité ne viennent étayer une telle approche. Actuellement, les données disponibles permettant une évaluation des effets du passage de l'infliximab biologique originel à l'infliximab biosimilaire sont limitées. Aucune étude n'a examiné les effets de plusieurs

changements de traitement ; le fait que le traitement d'un patient soit remplacé par différents biosimilaires au sein de la même classe de médicament au cours de la maladie soulève des questionnements. Les études qui existent sont rétrospectives par nature, portent sur un faible échantillon, ne reposent pas sur un plan expérimental randomisé, ou ne sont pas suffisamment puissantes pour en tirer des conclusions définitives.¹⁻⁶

QU'EST-CE QUE NOR-SWITCH ?

L'infliximab biosimilaire (Remsima®) a été approuvé en Europe en 2013 et a remporté le marché en Norvège en 2014 et en 2015.² Le gouvernement norvégien voulait évaluer l'impact du remplacement d'un agent biologique originel par un biosimilaire chez des patients stables, et a donc financé l'étude NOR-SWITCH dans le but d'évaluer ce changement dans six maladies inflammatoires pour lesquelles l'utilisation de l'infliximab est approuvée. Cette étude a été conçue par un groupe de projet pluridisciplinaire et multirégional ayant des compétences spécifiques en matière d'essais stratégiques, d'immunogénicité et de statistiques, dirigé par le Professeur Tore Kvien du Service de rhumatologie de l'Hôpital Diakonhjemmet d'Oslo en Norvège. En outre, le groupe était composé de représentants de trois associations de patients concernées.

Cette étude a permis de comparer les résultats entre les patients n'ayant connu qu'un seul changement au profit d'un biosimilaire et les patients ayant poursuivi le traitement par l'agent biologique originel. La rentabilité a également été évaluée sur la base du prix d'achat accordé aux autorités sanitaires. Les éléments clés de l'étude sont résumés sur la page suivante.

²Site Internet du système de marchés publics norvégien : www.lisnorway.no.

Ce manque de données a conduit le gouvernement norvégien à financer un essai clinique visant à évaluer les effets du remplacement du traitement par l'agent biologique originel (infliximab) par une version biosimilaire.



COMPRENDRE NOR-SWITCH : ÉLÉMENTS CLÉS DE L'ÉTUDE



Étude randomisée menée en double aveugle visant à évaluer les effets du remplacement du traitement par l'agent biologique originel (Remicade®) par un biosimilaire (Remsima®) chez des patients stables, dans six maladies inflammatoires.



Au total, 481 patients ont été enrôlés sur 40 sites répartis dans toute la Norvège (19 en gastroentérologie, 16 en rhumatologie et 5 en dermatologie) entre octobre 2014 et juin 2015.

- » **247 patients souffrant de maladie inflammatoire chronique de l'intestin** (155 atteints de maladie de Crohn, 93 présentant une rectocolite hémorragique)
- » **199 patients présentant une maladie articulaire inflammatoire** (78 atteints de polyarthrite rhumatoïde, 91 de spondylarthrite ankylosante et 30 d'arthrite psoriasique)
- » **35 patients atteints de psoriasis en plaques**



Les patients qui étaient stables sous l'agent biologique originel ont soit poursuivi leur traitement par l'agent biologique originel, soit sont passés au biosimilaire (randomisation 1:1).



Les patients ont été suivis pendant 1 an, après quoi ils ont pu intégrer une étude d'extension ouverte de 6 mois, au cours de laquelle chacun a reçu le biosimilaire. Ainsi, chaque participant à l'étude avait changé de traitement au moins une fois, soit au début de l'étude, soit au début de la phase d'extension.



Une biobanque à grande échelle. Des échantillons de sérum ont été prélevés sur chaque patient lors de chaque visite, et un échantillon de sang total a été obtenu auprès de chaque patient au début de l'étude. Cela permettra d'évaluer si le remplacement par le biosimilaire a stimulé ou non le système immunitaire du patient, et si le système immunitaire a été activé pour neutraliser le médicament.



Les effets du remplacement sur l'aggravation de la maladie, les résultats spécifiques à chaque maladie, la sécurité, l'immunogénicité et la rentabilité ont été analysés.

Les données seront publiées lors du congrès United European Gastroenterology Week, qui se tiendra du 15 au 19 octobre 2016 à Vienne, puis lors de la réunion annuelle de l'American College of Rheumatology qui aura lieu du 11 au 16 novembre 2016 à Washington.

Les résultats de l'étude d'extension seront disponibles au printemps 2017.

Pour plus d'informations sur l'étude, veuillez consulter le site www.clinicaltrials.gov (NCT 02148640)

QUE MONTRERONT LES DONNÉES PROVENANT DE L'ÉTUDE NOR-SWITCH ?

Il est utile de comprendre quelles conclusions pourront être tirées de l'étude NOR-SWITCH.

L'étude NOR-SWITCH indiquera si les patients peuvent passer, en toute sécurité, d'un traitement par un agent biologique originel à un biosimilaire. L'étude n'évalue pas le scénario clinique potentiel consistant à remplacer l'agent biologique par un biosimilaire à plusieurs reprises ou à le remplacer par différents biosimilaires d'une même classe.

Les effets du changement seront évalués en associant les données d'aggravation de la maladie chez 481 patients

présentant les six pathologies étudiées. Certains se sont demandé si cette approche limiterait la capacité à tirer des conclusions définitives quant aux effets du changement, car chaque maladie est très spécifique en termes de durée de réponse et de mesures cliniques.

Cette étude n'est pas suffisamment puissante pour tirer des conclusions définitives concernant les effets du changement de traitement pour chaque maladie. Par exemple, il peut être difficile d'établir avec certitude si le changement a accéléré l'aggravation de la maladie chez des patients atteints d'arthrite psoriasique, car seuls 30 patients présentant cette maladie ont été enrôlés dans l'étude. Cependant, les résultats pour chaque pathologie seront fournis comme résultats secondaires.

NOR-SWITCH **MONTRERA**

- ✓ Si les patients peuvent changer de traitement une fois en remplaçant l'agent biologique originel par le biosimilaire sans :
 - augmentation du nombre des cas connaissant une aggravation, ou
 - augmentation de l'incidence des événements indésirables les plus fréquents.
- ✓ Des résultats provenant d'une population regroupant des patients atteints de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite psoriasique et de psoriasis.
- ✓ Si les patients peuvent changer de traitement une fois en remplaçant l'agent biologique originel par le biosimilaire sans que leur système immunitaire ne soit stimulé.
- ✓ Si le système immunitaire neutralise les effets du médicament ou non.

NOR-SWITCH **NE MONTRERA PAS**

- ✗ Les effets d'un seul remplacement de l'agent biologique originel par d'autres biosimilaires n'a pas été évalué dans le cadre de cette étude.
- ✗ Des données définitives sur les effets d'un seul changement pour chaque maladie étudiée.
- ✗ Les effets de plusieurs changements. Par exemple, le passage de l'agent biologique originel à un biosimilaire, puis à un autre biosimilaire, etc.
- ✗ Les effets du remplacement dans différentes pathologies traitées par d'autres agents biologiques et biosimilaires n'ont pas été étudiés dans le cadre de l'étude NOR-SWITCH.
- ✗ Les effets se manifestant après la période de traitement à l'étude.

IMPACT DES DONNÉES ISSUES DE L'ÉTUDE NOR-SWITCH

Il reste à déterminer comment les données provenant de l'étude NOR-SWITCH influenceront la politique de santé. Ces données seront-elles utilisées à mauvais escient pour justifier des politiques qui prévoient :

- le remplacement par n'importe quel biosimilaire d'une même classe ?
- plusieurs changements au cours d'une période de traitement ?
- le changement de traitement dans toutes les maladies pour lesquelles des biosimilaires sont disponibles ?

En résumé, les données issues de cette étude seront-elles appliquées de manière inappropriée pour justifier des politiques de restrictions budgétaires, quelles que soient les implications cliniques et sans se soucier de la sécurité des patients ?

Nous pensons que les politiques concernant le remplacement des agents biologiques par des biosimilaires doivent être aussi sûres qu'efficaces, et justifiées par des données. Enfin, la décision de remplacer un agent biologique par un biosimilaire doit continuer à être prise par le médecin traitant et son patient.

Les résultats de l'étude NOR-SWITCH donnent l'occasion aux décideurs de se pencher sur le sujet et d'évaluer à quel point il est important de disposer de données justifiant les politiques de

Nous pensons que les **décisions concernant le changement de traitement** doivent continuer à être prises par le médecin traitant et son patient.

changement de traitement. L'information visant à améliorer la compréhension de ces problématiques est cruciale pour les médecins et leurs patients car ils doivent promouvoir des politiques d'utilisation intelligente des biosimilaires. Les patients sont souvent ceux qui se font le plus entendre lorsqu'il s'agit de politiques qui affectent leurs soins, et le thème des biosimilaires n'y fera pas exception. Les médecins doivent jouer un rôle actif dans l'information des patients en matière de politiques affectant l'accès aux agents biologiques et aux biosimilaires.

En conclusion, la disponibilité des biosimilaires représente une occasion sans précédent de réduire les dépenses de santé et d'élargir les options thérapeutiques. Des études comme l'étude NOR-SWITCH sont importantes dans la mesure où elles fournissent des données permettant d'établir des politiques éclairées pour une utilisation en toute sécurité. Toutefois, il est crucial que les parties prenantes comprennent ce que les données montrent et ne montrent pas, de sorte que les patients puissent bénéficier de l'utilisation raisonnée des biosimilaires.

RÉUNION DES MÉDECINS DU GROUPE DE TRAVAIL GAFPA SUR L'ÉTUDE NOR-SWITCH

Le 13 juin 2016, l'association Global Alliance for Patient Access a réuni un groupe de **cliniciens réputés** en gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie, ainsi que des pharmacologues, des chercheurs et des associations de défense des patients afin de mieux comprendre l'étude NOR-SWITCH et les implications des données issues de cette étude sur l'utilisation clinique des biosimilaires.

Les coordinateurs cliniques de l'étude, le Dr Guro Lovik Goll (rhumatologue) et le Dr Kristin Kaasen Jorgensen (gastroentérologue), ont présenté cette étude et ont expliqué le plan expérimental.

Les participants ont ensuite discuté des implications des données de l'étude pour les patients, les médecins et les rédacteurs des politiques de santé à l'échelle mondiale.

RÉFÉRENCES

1. Kolar et al, 2016. Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab (Remicade) to biosimilar infliximab (Remsima) is effective and safe. *European Crohn's and Colitis Organization*, DOP032.
2. Yung et al, 2015. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*, 30:1705-12.
3. Park et al, 2015. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 9; sup 1:35-44.
4. Yoo DH et al, 2016 April 29. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*.
5. Park W et al, 2016 April 26. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*.
6. Nikiphorou E et al, 2015. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther*, 15:1677-83.



Les médecins du groupe de travail sur le remplacement de l'infliximab

Rieke Alten, Allemagne
Neil Betteridge, Royaume-Uni
Luca Bianchi, Italie
Juergen Braun, Allemagne
Ferdinand Breedveld, Pays-Bas
Gilberto Castaneda-Hernandez,
Mexique

David Charles, États-Unis
Gianfranco Ferracioli, Italie
Ricardo Garcia, Brésil
Joao Goncalves, Portugal
Kristin Kaasen Jørgensen, Norvège
Jonathan Kay, États-Unis
Guro Løvik Goll, Norvège

Luis Puig, Espagne
Ewa Stanislawska-Biernat
Peter Taylor, Royaume-Uni
Douglas Veale, Irlande
Sadie Whittaker, Royaume-Uni

À propos de Global Alliance for Patient Access

Global Alliance for Patient Access est une association internationale de défense des médecins et des patients qui agit partout dans le monde en faveur de l'accès aux traitements médicaux approuvés et aux soins cliniques appropriés. Pour en savoir plus, consultez le site www.GAfPA.org.

GAfPA.org