

**PROTOCOLE D'ETUDE OBSERVATIONNELLE
AVEC RECUEIL DE DONNEES ANONYMES**

**Observatoire du ressenti des patients traités par un médicaments
biosimilaires
Etude « ONB »**

Investigateur principal

Pr Serge Perrot
Centre de la Douleur, Hôpital Cochin
27 Rue du Faubourg St Jacques 75014 Paris

Investigateur associé

Aflar, association de patients

Comité scientifique

Françoise Alliot-Launois (Association AFLAR), Raymond Merle (CHU Grenoble, DUPGA),
Pr Christophe Pison (CHU Grenoble, DUPGA), Pr Serge Perrot (Cochin), Dr Didier Poivret (Metz)

Organisation

M-H Brun (B Com Brun)

RESUME DU PROTOCOLE

Titre de l'enquête	Observatoire du ressenti et de l'expérience des patients en vie réelle vis-à-vis du parcours de soin avec médicaments biosimilaires Etude « ONB »
Nature de l'enquête	Enquête de cohorte multicentrique prospective
Objectifs de l'enquête	<p>Objectifs de l'observatoire</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Décrire chez les patients traités par biothérapie, leur ressenti et connaissances vis-à-vis des traitements biosimilaires. ❖ Décrire précisément le ressenti des patients ayant vécu le switch, la substitution ou l'initiation d'un traitement biologique de référence vers un biosimilaire
<p>Population concernée</p> <p>Critères de sélection et consentement</p>	<p>Afin de refléter la réalité de la pratique quotidienne, peuvent être inclus dans l'enquête tous les patients traités par biosimilaire et par biothérapie avec biosimilaire disponible, dans le cadre de la prise en charge de maladies justifiant un tel traitement.</p> <p>Plusieurs voies d'inclusion :</p> <p>Les patients pourront être contactés et inclus par les 2 voies possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> -les pharmacies : lors d'une visite pour dispensation d'un biosimilaire -les médecins et infirmières : réseau recruté par le comité scientifique, lors de prescription ou d'injection d'un biosimilaire <p>Les patients sélectionnés seront les patients recevant un traitement par les molécules suivantes :</p> <p>1-Molécules substituables en pharmacie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Filgrastim : Biomédicament de référence (NEUPOGEN) Biosimilaires (ACCOFIL ; NIVESTIM ; TEVAGRASTIM ; ZARGIO) • Pegfilgrastim Biomédicament de référence (LONQUEX ; NEULASTA) Biosimilaires (CEGFILA ; FULPHILA ; NYVEPRIA ; PELGRAZ ; PELMEG ; ZIEXTENZO) <p>2-Molécules faisant l'objet de l'incitation médecins libéraux/ hospitaliers, délivrables à l'officine mais non substituable par le pharmacien :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept : Biomédicament de référence ENBREL ; Biosimilaires (BENEPALI ; ERELZI ; NEPEXTO) • Adalimumab : Biomédicament de référence HUMIRA ; Biosimilaires (AMGEVITA ; AMSPARITY ; HULIO ; HYRIMOZ ; IDACIO ; IMRALDI ; YUFLYMA) • Insuline glargine Biomédicament de référence (LANTUS ; TOUJEO) ; Biosimilaires ABASAGLAR • Enoxaparine sodique : Biomédicament de référence LOVENOX ; Biosimilaires (ENOXAPARINE ARROW ; ENOXAPARINE BECAT ; ENOXAPARINE BIOGARAN ; ENOXAPARINE CRUSIA ; INHIXA) • Follitropine : Biomédicament de référence (ELONVA ; FOSTIMONKIT ; GONAL-F ; PERGOVERIS ; PUREGON ; BEMFOLA ; OVALEAP) • Teriparatide : Biomédicament de référence FORSTEO ; Biosimilaires (LIVOGIVA ; MOVYMYA ; TERROSA) <p>Les patients devront donner leur accord à participation à l'observatoire après avoir reçu un formulaire de consentement et d'information. Le consentement sera obtenu après information par écrit des finalités de l'observatoire et des données saisies.</p>

Recueil des données démographiques et personnelles	<p>Les données recueillies comportent :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. un questionnaire général permettant de décrire les caractéristiques démographiques, les indications thérapeutiques, les caractéristiques du traitement et de la maladie 2. des questions spécifiques explorant les connaissances des patients sur les biosimilaires, sur les modalités d'introduction et/ou du switch du biosimilaire, le ressenti <p>Les patients devront indiquer le nom du traitement actuel et leur satisfaction ou non</p> <p>Le questionnaire général décrit pour tous les patients sous biothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - leurs caractéristiques sociodémographiques ; - les caractéristiques de leur maladie (type, gravité, modalités de prise en charge, complications antérieures, nombre d'années après le diagnostic, en rémission ou active, lignes de traitement biologique (avez-vous toujours reçu le même ttt)) ; - le contexte personnel : détresse émotionnelle, contexte social précaire, observance (respectez-vous les modalités de prescription échelle de 0 à 5)...
Recueil des données sur le ressenti des patients	<p>Le questionnaire spécifique du ressenti des patients vis-à-vis des biosimilaires décrit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les connaissances des patients sur les biomédicaments et biosimilaires - les modalités de l'initiation ou du switch d'un biomédicament vers un biosimilaire le cas échéant - les craintes et croyances vis-à-vis des biosimilaires - le rôle des Professionnels de santé dans ce type d'approche et les informations reçues de leur part.
Données et mesures spécifiques	<p>Il s'agit d'une enquête observationnelle non interventionnelle anonyme, qui nécessite un accord de la CNIL mais ne justifie pas l'accord d'un comité d'éthique</p>
Critères d'évaluation principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Appréciation globale des biosimilaires • Réticences et freins vis-à-vis des biosimilaires • Ressenti de switch si réalisé • Ressenti vis-à-vis des prescripteurs, des pharmaciens, infirmières
Modalités de recueil des données et de transmission des données	<p>Aucune modalité prédéterminée de suivi n'est prévue dans l'observatoire afin de respecter son caractère observationnel, Les données seront enregistrées directement sur une plate-forme numérique</p>
Caractère anonyme des données	<p>Les informations relatives aux patients sont transmises sous une forme anonyme, directement renseignées, sans données nominatives, par les patients sur la plate-forme numérique</p>
Durée de l'enquête	<p>L'enquête de l'observatoire est programmée pour une durée de 3 mois, avec une seule évaluation par les patients, aucun suivi n'est prévu.</p>

<p>Analyse statistique</p>	<p>Description de la cohorte</p> <p>Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la cohorte des patients seront décrites par les paramètres habituels : moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.</p> <p>Description des modalités de prise par biothérapies</p> <p>Les modalités de prise en charge seront décrites à partir d'une liste de traitements.</p> <p>Analyse des facteurs déterminants un ressenti négatif vis-à-vis des biosimilaires :</p> <p>Les facteurs associés à un ressenti négatif des patients vis-à-vis de leur traitement biosimilaire seront analysées de façon uni- puis multi-variée.</p> <p>Comparaison de la répartition du ressenti des patients ayant reçu ou non un biosimilaire</p> <p>La cohorte de patients s'adresse à des patients ayant eu une prescription de biosimilaire, initialement ou au cours du suivi (switch), pour des patients sous biothérapie avec biosimilaire disponible.</p> <p>Une comparaison du ressenti sera effectuée entre les différents groupes.</p>
<p>Effectifs</p>	<p>Les effectifs attendus du registre sont évalués à plus de 500 patients selon les estimations des experts</p>

1 RATIONNEL ET JUSTIFICATION DE L'ENQUÊTE

1.1 L'essor des traitements biosimilaires et le développement des substitutions :

Le marché des produits biosimilaires est en développement. Il n'est pour l'instant pas comparable à celui des médicaments génériques car contrairement à ces derniers, les produits biosimilaires ne sont pour la plupart pas encore substituables. Les biosimilaires sont en moyenne 20 à 30 % moins chers que les spécialités de référence mais ne représentent à l'heure actuelle qu'une minorité des prescriptions. En France, la substitution par un biosimilaire est inscrite dans le code de la santé publique (article L. 5125-23-2). Elle peut être mise en œuvre par le pharmacien d'officine, depuis la parution au Journal officiel du 14 avril 2022 d'un arrêté qui fixe la liste des deux premiers groupes biosimilaires substituables. Dans ce contexte en pleine évolution, il importe de connaître le vécu des patients traités par biosimilaires, leurs réticences et freins éventuels, et les connaissances qu'ils ont de ces traitements et le type d'accompagnement et d'information qu'ils ont reçu de la part de leurs professionnels de santé. Une enquête observationnelle sur le ressenti des patients traités permettra de développer des projets d'éducation thérapeutique, pour mieux guider les patients déjà traités mais aussi ceux pour lesquels une substitution est envisagée, ainsi que de développer des bonnes pratiques à destination des professionnels de santé.

Quels sont les biosimilaires substituables en France actuellement ?

Les deux premiers groupes biologiques similaires pour lesquels la substitution est possible sont :

Le filgrastim dont le médicament biologique de référence est Neupogen®, et les biosimilaires sont Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim® et Zarzio® ;

le pegfilgrastim dont le médicament biologique de référence est Neulasta®, et les biosimilaires sont Cegfila®, Fulphila®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg® et Ziextenzo®.

Quelles sont les conditions de la substitution ?

Le pharmacien peut délivrer un biosimilaire par substitution au médicament biologique prescrit lorsque :

- le médicament biologique similaire à délivrer appartient au même groupe biologique similaire que le médicament biologique prescrit ;
- le groupe biologique similaire figure sur une liste fixée par un arrêté conjoint des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

La substitution est possible si le prescripteur ne l'a pas exclue par une mention expresse et justifiée.

Lorsqu'un grand conditionnement est disponible pour la forme biologique similaire du médicament et que le traitement est prescrit pour une durée d'au moins trois mois, y compris par renouvellement multiple d'un traitement mensuel, le pharmacien délivre un grand conditionnement.

Quelles sont les modalités de cette substitution ?

La substitution peut intervenir en début ou en cours de traitement. Elle peut être effectuée par un pharmacien d'officine. Le pharmacien doit :

- informer le patient et le prescripteur de cette substitution ;
- la faire figurer dans le Dossier Pharmaceutique (DP) du patient ;
- inscrire le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance ;
- procéder à l'enregistrement du nom du médicament délivré par substitution et son numéro de lot par tout moyen adapté. Cela peut être effectué dans le logiciel de l'officine si cette fonctionnalité est opérationnelle.

Aujourd'hui, à la différence de la substitution d'un générique, il n'existe pas de dispositif contraignant pour le patient en cas de refus de la substitution par un biosimilaire (notamment, le tiers payant est applicable, même en cas de refus du biosimilaire).

Quelle différence entre « substitution » et « interchangeabilité » ?

- **La substitution** par un biosimilaire peut être opérée par le pharmacien d'officine pour deux molécules : filgastrim et pegfilgastrim.
- **L'interchangeabilité** est réalisée par un médecin et consiste à remplacer, en cours de traitement, un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire ou, inversement, de remplacer un biosimilaire par un autre, avec l'accord du patient

Depuis septembre 2022, l'Agence européenne du médicament reconnaît officiellement que les biosimilaires sont interchangeables à tous moments du traitement avec le médicament biologique de référence ou un biosimilaire équivalent.¹

2 OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE

¹ [Biosimilar medicines can be interchanged | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/press-room/media/30691/fr)

- ❖ Evaluer l'impression globale des patients vis-à-vis des biosimilaires et de l'accompagnement reçu par leurs professionnels de santé
- ❖ Décrire chez les patients traités par les biothérapies et pouvant potentiellement prendre un biosimilaire, les freins et vécu des patients vis-à-vis d'une prescription de biosimilaire.
- ❖ Décrire chez les patients traités par biothérapie, les connaissances des traitements biosimilaires.
- ❖ Décrire précisément le ressenti des patients ayant vécu le switch d'un traitement biologique vers un biosimilaire

3 METHODOLOGIE

3.1 Plan expérimental

Etude épidémiologique prospective réalisée auprès de patients traités par biothérapie pouvant éventuellement être substituée par les pharmaciens ou switchées par les médecins pour un biosimilaire.

Elle n'engendre aucune modification dans la prise en charge des patients. En particulier, cette enquête nécessite uniquement le recueil de données fournies par les patients eux-mêmes sur une plate-forme numérique.

3.2 Durée de l'enquête

La durée prévue de l'enquête est de 3 mois

3.3 Comité scientifique impliqué dans la conduite de l'enquête

En amont de l'enquête, un comité scientifique a été établi spécifiquement afin de valider l'ensemble du projet, à savoir :

- La pertinence scientifique de l'enquête et de ses objectifs ;
- Les documents de recueil des données ;
- Les procédures de contrôle de qualité des données en cours d'enquête.

Le comité scientifique sera consulté pour toute question médicale ou scientifique survenant en cours d'enquête. Le comité coordonnera l'exploitation des données, la rédaction du rapport d'enquête et la publication des résultats. La composition du comité scientifique est la suivante :

Pr Serge Perrot, Françoise Alliot-Launois, Raymond Merle, Pr Christophe Pison.

4 SELECTION DES CENTRES ET DES PATIENTS

4.1 Sélection des patients :

4.1.1 Critères d'inclusion

Afin de refléter la réalité de la pratique quotidienne, peuvent être inclus dans l'enquête tous les patients traités par une biothérapie pouvant être substituée ou pour lesquels un biosimilaire est disponible :

1-Molécules substituables en pharmacie :

- Filgrastim
- Pegfilgrastim

2-Molécules faisant l'objet de l'incitation médecins libéraux/ hospitaliers, délivrables à l'officine mais non substituable par le pharmacien :

- Etanercept
- Adalimumab
- Insuline glargine
- Enoxaparine
- Follitropine
- Teriparatide

Ces patients devront donner leur accord de participation à l'observatoire après avoir été informés par écrit de ses finalités et des données saisies sur eux.

4.1.2 Critères de non-inclusion

Ne peuvent être inclus dans l'enquête les patients refusant de donner leur accord à leur participation à l'observatoire après avoir été informés par écrit de ses finalités et des données saisies sur eux.

5 DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ENQUÊTE

5.1 Organisation générale de l'enquête

Tout patient répondant aux critères de sélection, peut être inclus dans l'observatoire.

Les patients seront inclus

-lors d'une visite en pharmacie, dans des pharmacies impliquées,

-par le biais de l'association de patients AFLAR,

-ou lors de visites médicales chez des médecins informés.

Les patients traités par les biothérapies avec biosimilaire disponible ou par les biosimilaires seront invités à se connecter à la plate-forme numérique.

Aucune modalité prédéterminée de suivi n'est prévue dans l'observatoire afin de respecter son caractère observationnel. Les données sont enregistrées directement en une fois sur la plate-forme numérique.

5.2 Données recueillies

Les données recueillies comportent :

- Description de la cohorte
- Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la cohorte des patients seront décrites par les paramètres habituels : moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.
- Description des modalités de prise de biothérapie
- Les traitements décrits seront retenus à partir d'une liste de traitements.
- Ressenti et vécu des patients traités par biothérapie et biosimilaires

6 STATISTIQUES

6.1 Populations étudiées

L'analyse sera réalisée sur les patients inclus dont les données d'observation seront évaluables. Le caractère évaluable ou non d'un questionnaire de patient sera défini au moment de l'élaboration du plan d'analyse en fonction du nombre de données manquantes et de la nature des données manquantes.

6.2 Description de l'analyse statistique

6.2.1 Description de la cohorte

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la cohorte des patients traités par biothérapie ou biosimilaires seront décrites par les paramètres habituels : moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

6.2.2 Description du ressenti et vécu des patients traités par biosimilaires :

Le ressenti et vécu des patients traités par biosimilaires seront détaillés.

6.2.3 Comparaison du vécu et ressenti des patients sous biothérapie, biosimilaire ou switch

Une comparaison du vécu des patients traités par biothérapie avec biosimilaires disponible, des patients sous biosimilaires, et des patients switchés sera réalisée.

6.3 Justification du nombre de patients

Les effectifs attendus du registre sont évalués à 500 patients selon les estimations des experts.

6.4 Conditions d'analyses

La signification statistique est fixée au risque $\alpha=0,05$.

7 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES

7.1 Cadre réglementaire de l'enquête

Il s'agit d'une enquête observationnelle ne modifiant pas la prise en charge médicale habituelle des patients entrant dans l'enquête, ne portant pas atteinte à leur intégrité physique ou psychique et n'imposant pas de visite particulière de suivi pour ces patients. Dans ces conditions, cette enquête ne s'inscrit pas dans le champ d'application des articles L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique. Une seule déclaration à la CNIL MO003 est suffisante.

7.2 Information des patients et consentement éclairé

Une information sera fournie aux patients, avec consentement signé par le patient.

La participation à cet observatoire est entièrement volontaire. Le patient peut refuser d'y participer ou se retirer à n'importe quel moment sans avoir à se justifier et sans aucun préjudice pour la suite des soins que son médecin ou pharmacien continuera à lui apporter.

7.3 Protection des données personnelles

Les données des patients seront anonymes et dans une base de données informatique sécurisée selon des modalités conformes aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ». Toutes publications ou communications des résultats ne feront état que de données statistiques agrégées strictement anonymes.

7.4 Arrêt de l'enquête

Le comité scientifique se réserve le droit d'interrompre l'enquête à tout moment. Le comité scientifique et les médecins sont tenus à une obligation réciproque d'information en cas d'interruption qui s'effectuera par le moyen de leur choix.

7.5 Responsabilité et assurance du Comité scientifique

Cette enquête observationnelle n'interfère pas avec l'exercice normal de la médecine et les prescriptions proposées aux patients. Les événements qui surviendraient au décours de cette enquête entreraient dans le cadre de l'assurance des praticiens pour « responsabilité civile professionnelle » et de l'assurance responsabilité civile professionnelle des sociétés commercialisant ces produits ou dispositifs. Une assurance complémentaire n'est donc pas requise.

7.6 Utilisation et propriété des résultats de l'enquête

Les modalités selon lesquelles les publications seront écrites, seront définies d'un commun accord entre les membres du comité scientifique. Le choix des signataires et l'ordre des auteurs seront décidés par le comité scientifique, et en l'absence d'unanimité, par son coordinateur.

REFERENCES

Vidéo EMA : <https://www.youtube.com/watch?v=70sVGNVG7Jk>

Formulaire d'information

Non opposition à participation à la recherche

Titre du projet

Observatoire du ressenti des patients traités par un médicaments biosimilaires

Etude « ONB »

RECHERCHE QUALITATIVE auprès de patients traités par biomédicaments et biosimilaires

Introduction :

Les biosimilaires représentent une modalité de prescription croissante en médecine. L'information des patients est encore souvent insuffisante et le ressenti des patients dans ce domaine encore mal compris. Pour permettre un développement de ces traitements et une meilleure acceptation, une évaluation du vécu et du ressenti des patients serait nécessaire et utile.

Les objectifs de ce projet sont d'explorer :

Connaître le ressenti et le vécu des patients traités par biothérapie et biosimilaires

Evaluer les connaissances des patients sur ces médicaments

Savoir si les patients ont bien été informés et par quelle modalité le biosimilaire a été introduit

Réalisation de l'enquête :

Cette enquête sera réalisée sur une plate-forme numérique, anonyme, avec un code d'accès fourni par un professionnel de santé, médecin ou pharmacien.

Il durera moins de 30 minutes, en une seule fois, et sera enregistré sur la plate-forme de façon anonyme.

Qu'est ce qui se passe si je participe ?

Vous participerez à une enquête en ligne où l'on vous posera des questions concernant *votre vécu/expérience/ sur les biothérapies et biosimilaires*

Vous avez la possibilité de quitter l'enquête à n'importe quel moment sans fournir d'explication.

L'analyse des données sera réalisée par une société de statistiques agréée, en collaboration avec le Pr Serge Perrot, enseignant de thérapeutique à l'Université Paris Cité.

Les résultats de l'enquête seront publiés et accessibles à tous les participants.

Merci de noter vos initiales dans chaque case :

1. Je confirme avoir lu et compris l'information ci-dessus et que j'ai eu la possibilité de poser des questions.

2. Je comprends que la participation est entièrement basée sur le volontariat et que je suis libre de changer d'avis à n'importe quel moment. Je comprends que ma participation est totalement volontaire et que je suis libre de sortir de l'enquête à tout moment, sans avoir à fournir de raison.

3. Je donne mon consentement à l'utilisation éventuelle mais totalement anonyme de certaines citations de l'entretien dans une thèse ou dans une publication.

4. Je suis d'accord pour participer à l'enquête.

Signature (patient)_____

Signature (investigateur)_____

Date_____

Date_____

Nom et Prénom du patient

Nom_____