



Faculté de médecine

Année 2018/2019

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Romain BRIER

Né le 04/11/1990 à LE MANS (72)

Étude du taux de maintien à 12 mois d'un biosimilaire d'infliximab chez les patients atteints de Spondyloarthrite axiale, Rhumatisme Psoriasique et Polyarthrite Rhumatoïde.

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Hervé WATIER, *Immunologie, Faculté de Médecine – Tours*

Membres :

Professeur Gilles PAINAUD, *Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine – Tours*

Docteur Saloua MAMMOU, *Rhumatologie, PH, CHU – Tours*

Docteur Emmanuelle DERNIS, *Rhumatologie, PH, CH – Le Mans*

Directeur de thèse : Professeur Philippe GOUPILLE, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours*

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD –
P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P.
CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI –
P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y.
LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D.
SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON Antoine.....Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....Immunologie
IVANES Fabrice.....Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Mesdames et Messieurs les membres du jury :

A Monsieur le Professeur Hervé WATIER

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, veuillez trouver ici toute ma gratitude et mon plus profond respect. Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet, pour toute l'aide apportée pour ce travail ; mais aussi pour toute ma formation au sein de votre service, et tout ce que vous faites pour que l'on s'y sente bien !

A Monsieur le Professeur Gilles PAINAUD

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame le Docteur Saloua MAMMOU

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury et d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

A Madame le Docteur Emmanuelle DERNIS

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury, d'avoir accepté de juger ce travail et pour tout l'intérêt que vous y avez porté.

A mes chefs :

A Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN

Merci pour la formation reçue pendant mon internat. C'est un plaisir de travailler à vos côtés et d'apprendre chaque jour.

À mes chefs de Tours

Isabelle, Delphine, Saloua, merci pour l'enseignement apporté, votre aide et votre présence qui m'ont fait avancer et assurent cette superbe ambiance dans le service.

A mes chefs de Blois

Fabienne, Lucia, merci pour toutes les nouvelles choses que j'ai pu découvrir lors de mon passage à Blois, dont l'échographie. Toujours à la recherche d'une goutte rachidienne Lucia, je n'oublie pas !

A mes chefs du Mans

Emmanuelle, Guillaume, Jean Maxime, Bénédicte, Jérémy, merci d'avoir su m'accueillir (de nouveau) dans de très bonnes conditions. Une grande partie de mon projet de devenir rhumatologue vient de mon stage d'externe. Un grand merci ! Très heureux de revenir travailler avec vous !

A Monsieur le Professeur Bernard FOUQUET

Pour m'avoir fait l'honneur de pouvoir venir dans votre service apprendre à vos côtés le versant rééducatif de la pathologie ostéo-articulaire et la gestion des patients douloureux chroniques, veuillez trouver dans ce travail mon profond respect.

A Jean-Charles METIVIER

Pour les bons moments lors des épreuves d'efforts, les discussions de dossiers et les visites.

A mes anciens co-internes maintenant nouveaux chefs

Céline, Clara, Elsa, Lucie, Faustine, Sophie, Guillaume. Je vous rejoins !

À mes co-internes :

Guillaume, Jessica, Marine, Anne Sophie, Caroline, Thomas, Marie, Marc Antoine, Thibault, Johan, merci pour les très bons souvenirs ensemble, et cette très bonne ambiance. Bientôt votre tour !

A toutes les équipes paramédicales :

A toute l'équipe d'infirmières, d'aides-soignantes, d'agents des services hospitaliers, de secrétaires, de kinésithérapeutes, d'ergothérapeutes, d'éducateurs sportifs, des services de rhumatologie de Tours, de Blois, du Mans, mais aussi des services de diabétologie de Blois et de médecine physique et de réadaptation de Château-Renault, merci de rendre les services si accueillant pour les patients mais aussi pour les internes.

Aux différents enseignants qui ont jalonné ma scolarité :

Merci à mes enseignants qui ont fait ma scolarité, particulièrement les enseignants de l'école primaire, sans qui je ne serais pas où je suis en ce moment. Merci d'avoir eu la patience de m'instruire les bases pour pouvoir voler de mes propres ailes. Je tenais à remercier particulièrement Mme MARTY, Mr GALLET et Mme JUPIN. D'énormes souvenirs de cette époque ! La meilleure classe ! Un profond merci !!!

À ma famille

Mes parents, Patrice et Christine pour l'Amour, pour l'Education, pour le Soutien. Je ne vous remercierai jamais assez. Que ce travail soit l'accomplissement de ce pourquoi vous avez œuvré lors de notre éducation. Merci pour notre enfance, merci pour notre adolescence, merci pour notre jeune vie d'adulte. D'ores et déjà Merci pour les années à venir.

Mes grands-parents, Papi Germain, Mamie Isabelle, Papi Armand, Mamie Jacqueline, pour m'avoir appris les bonnes valeurs dans la vie, la culture du travail, le respect, et pleins d'autres choses encore que je ne pourrai citer. Tout mon respect pour ce que vous avez réalisé dans des périodes parfois difficiles de notre histoire.

Mathilde, petite sœur déjà insérée dans la vie professionnelle, continuons nos « mips » et autres attitudes loufoques.

Mes cousins, Charles, Elodie, Thomas, Hugo ; Tonton Alain et Tata Véro, Tata Françoise et Tonton Patrick ; un grand merci pour de sacrées moments ensembles.

Toute ma belle-famille : Jean Pierre, Michèle, Florent, Frédéric, Klervi, Kémo, Liza.

À mes amis

Jérémie, Estelle, Valentin, Lambert, Luc, Florian, Nicolas, Julien, Justin, Louis-Marie.

Un remerciement particulier à Jérémie, JEK ou GLADIARRHEE, avec qui j'ai partagé d'excellents moments en primaire, collègue mais surtout lycée. Notre passion pour la musique, les Transmusicales, le Keus, les Moutiers, d'énormes souvenirs ! Merci de me soutenir dans mes projets !

A toutes la bande de copains de primaire de la Chapelle Saint Aubin : à jamais dans mon cœur ! Julie, Flora, Estelle, Luc, Florian, Nicolas, Lambert, Valentin, Jérémie, Maxime, Maxime et Laurent. Des souvenirs mémorables, les plus précieux à mes yeux.
Vive la Kapel !

A Justine, Florian, Claire et Yannis, pour les moments ensemble, une très belle amitié qui a commencé lors de mes études médicales.

A Pascal BELLION, mon médecin traitant depuis l'enfance, pour le soutien et qui m'a donné envie de m'orienter dans la médecine.

A Tigrou, mon fidèle chat qui accompagna mes études de médecine.

À Sophie

Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté et qui aboutit à écrire cette thèse. Merci de partager ma vie et la rendre à ce point heureuse et complète. Merci pour tout l'Amour quotidien. Merci de m'avoir fait grandir. Puisse la vie nous offrir d'incroyables moments !

MERCI A TOUS !

RESUME

Introduction : Le REMSIMA[®], anticorps monoclonal anti-TNF, est le premier traitement biosimilaire d'INFLIXIMAB dont le princeps est le REMICADE[®].

Objectifs : L'objectif principal était d'étudier en vie réelle, le taux de maintien à 12 mois du REMSIMA[®] chez les patients avec spondyloarthrite, rhumatisme psoriasique et polyarthrite rhumatoïde, naïfs d'INFLIXIMAB ou ayant switché du REMICADE[®] vers le REMSIMA[®]. Les objectifs secondaires étaient 1) d'évaluer le taux et les motifs de refus du switch, 2) de comparer les valeurs d'infliximabémie sous REMICADE[®] et REMSIMA[®].

Matériel et Méthode : Étude observationnelle, prospective, multicentrique, en vie réelle, comparant une cohorte de patients ayant switché du REMICADE[®] au REMSIMA[®], une cohorte de patients naïfs d'INFLIXIMAB et traités par REMSIMA[®] et une cohorte rétrospective de patients traités par REMICADE[®] en 2013-2014. Les données étaient recueillies à l'initiation du traitement et pendant 12 mois. Les données présentées concernent les patients du CHU de Tours ayant switché du REMICADE[®] au REMSIMA[®].

Résultats : Parmi les 67 patients à qui le switch a été proposé, 49 (73%) ont accepté, 18 (27%) ont refusé, principalement (9/18) par crainte d'une moins bonne efficacité du REMSIMA[®]. Les patients ayant refusé le switch étaient plus souvent des hommes, l'âge médian et le type de pathologie traitée n'étant pas différents entre les 2 groupes. Parmi les 49 patients ayant accepté le switch, 42 (85,7%) étaient toujours traités par REMSIMA[®] à 12 mois, 7 patients ayant souhaité reprendre le REMICADE[®], avec une perte d'efficacité chez 2. L'infliximabémie moyenne était de 9,13 µg/ml sous REMICADE[®] et de 8,71 µg/ml sous REMSIMA[®], les résultats étant similaires selon le type de pathologie traitée.

Conclusion : Le switch vers un biosimilaire d'INFLIXIMAB est accepté par ¾ des patients, le principal motif de refus étant la crainte d'une perte d'efficacité, et le maintien sous biosimilaire est de 85% à 12 mois. La concentration sérique d'infliximab est identique sous princeps et biosimilaire.

Mots clefs : REMSIMA[®], INFLIXIMAB, Biosimilaire, Maintien thérapeutique.

SUMMARY

Study of the retention rate at 12 months of infliximab biosimilar in patients with Spondyloarthritis, Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis.

Introduction: REMSIMA[®], anti-TNF monoclonal antibody, is the first INFLIXIMAB biosimilar whose princeps is REMICADE[®].

The aim was to evaluate, in real life, the retention rate at 12 months of treatment with REMSIMA[®] in patients with spondyloarthritis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis, naive of INFLIXIMAB versus those who have switched to REMSIMA[®]. The secondary goals were to evaluate 1) the rejection rate of the switch and reasons for refusal, 2) the INFLIXIMAB blood concentration under REMICADE[®] and REMSIMA[®].

Material and Methods: Observational, prospective and multicenter in real life study, it analyzed a cohort of patients who switched from REMICADE[®] to REMSIMA[®], a cohort of INFLIXIMAB naive patients treated by REMSIMA[®], and a retrospective cohort of patients treated with REMICADE[®] in 2013-2014. The data were collected at the initiation of the treatment and for 12 months. Results concern patients from University Hospital of Tours who switched from REMICADE[®] to REMSIMA[®].

Results: Among the 67 patients who were proposed to switch, 49 (73%) accepted, 18 (27%) refused, mainly because of fear of less efficacy of REMSIMA[®]. They were mainly men, median age and diseases weren't different between the 2 groups. Among the 49 patients who switched, 42 (85,7%) kept REMSIMA[®] at 12 months, 7 patients wanted to return to REMICADE[®], with a loss of efficacy in 2 of them. The mean INFLIXIMAB blood concentration was 9,13 µg/mL under REMICADE[®] and 8,71 µg/ml under REMSIMA[®], results were similar between diseases.

Conclusion: Switch to a biosimilar is accepted by $\frac{3}{4}$ of the patients. The main rejection is the fear of less efficacy, and the retention rate under biosimilar is 85% at 12 months. The INFLIXIMAB blood concentration is identical under princeps and biosimilar.

Key words: REMSIMA[®], INFLIXIMAB, Biosimilar, Retention rate.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AUC	Area Under the Curve (Surface sous la courbe)
AxSpA	Spondyloarthritis Axiale
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARDs	Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
boDMARDs	Biological Originator Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
bsDMARDs	Biosimilar Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRP	C-Reactive Protein
csDMARDs	Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicine Agency
EGA	European Generic and biosimilar medicines Association

ERICI	Etude observationnelle chez des patients atteints de Rhumatismes Inflammatoires Chroniques et traités par REMSIMA
EULAR	EUropean League Against Rheumatism
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FDA	Food and Drug Administration
FR	Facteur Rhumatoïde
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GEMME	GEnérique MÊme MEdicament
IPP	InterPhalangienne Proximale
IV	Intra-Veineuse
MCP	MétaCarpo-Phalangienne
MTP	MéTaTarso-Phalangienne
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROC	Receiver Operating Characteristic
RPso	Rhumatisme Psoriasique
SDAI	Simplified Disease Activity Index
TNF-alpha	Tumor Necrosis Factor-alpha
tsDMARDs	Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de Sédimentation

Table des matières

INTRODUCTION.....	15
1. Les traitements médicamenteux des rhumatismes inflammatoires chroniques	15
2. L'INFLIXIMAB	16
3. Le REMICADE®	17
4. Les biosimilaires du REMICADE®	17
5. Définitions sur les Biosimilaires.....	19
6. Notion de Biobetter, Bioquestionnable, Biocopie, Biomimique	21
7. Interchangeabilité, Substitution et Extrapolation	22
8. Différences de développement entre traitements génériques et biosimilaires	23
9. Enjeux financiers	23
OBJECTIFS	24
METHODE	25
1. Population	25
2. Modalités d'inclusion	26
3. Suivi	26
4. Critères de jugement.....	26
5. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	27
6. Recueil de données (e-CRF)	27
7. Aspects réglementaires	27
8. Analyse statistique.....	28
RESULTATS.....	29
DISCUSSION	31
CONCLUSION.....	37
BIBLIOGRAPHIE	38
ANNEXES.....	41
Annexe 1 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la polyarthrite rhumatoïde	41
Annexe 2 : Critères ASAS 2009 de classification de la spondyloarthrite	42
Annexe 3 : Calcul de l'ASDAS	43
Annexe 4 : Indice BASDAI	44
Annexe 5 : DAS 28	45

INTRODUCTION

1. Les traitements médicamenteux des rhumatismes inflammatoires chroniques

Le développement de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses est en plein essor dans le domaine des rhumatismes inflammatoires chroniques [RIC : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondyloarthrite axiale (axSpA), rhumatisme psoriasique (RPso)]. En l'espace de quelques dizaines d'années, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi. Après l'apparition dans les années 80 des csDMARDs (conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs), tel le METHOTREXATE, la classe des bDMARDs (biological DMARDs) s'est développée ces 20 dernières années. On parle communément de biologiques ou biomédicaments. Ils comportent la grande famille des anti-TNF α , mais aussi les anti-CTLA4, les anti-IL6, les anti-CD20, les anti-IL1, les anti-IL17 et anti-IL12-23. Plus récemment est apparue la famille des inhibiteurs de JAK Kinases, qui est à classer dans les tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs).

Ces traitements de seconde intention deviennent de plus en plus fréquemment prescrits. Ce sont des thérapeutiques coûteuses pour la société, notamment la sécurité sociale qui les rembourse dans le cadre des affections de longue durée prises en charge à 100 %. Ainsi, en France pour l'année 2017, le montant des remboursements de ces thérapeutiques en Rhumatologie, Gastro-Entérologie, et Dermatologie pour une plus faible part, était de 1,5 milliards € (Figure 1).

Dépenses assurance maladie Ville 2016-2017 (source Medic'AM)				
PRODUITS	Montant remboursé Année 2016	Montant remboursé Année 2017	Croissance €	croissance %
TOTAL ENBREL	237,469,903	220,384,652	-17,085,251 €	-7%
TOTAL BIOSIMILAIRES Etanercept		8,711,713	8,711,713 €	
TOTAL Etanercept	237,732,020	229,096,365	-8,635,655 €	-4%
Total HUMIRA	465,245,755	482,762,416	17,516,662 €	4%
TOTAL SIMPONI	93,908,310	95,937,153	2,028,843 €	2%
TOTAL CIMZIA	42,317,877	47,106,412	4,788,536 €	11%
TOTAL ANTI TNF SC	839,203,962	854,902,347	15,698,385 €	2%
ORENCIA + ROACTEMRA SC	60,462,316	72,398,341	11,936,025 €	20%
TALZ+OTEZLA	1,131,050	17,063,325	15,932,275 €	1409%
TOTAL COSENTYX	12,290,935	61,244,902	48,953,967 €	398%
TOTAL STELARA	62,139,867	77,453,155	15,313,289 €	25%
TOTAL JAK Inh		630,421	630,421 €	
TOTAL DEPENSES AMBULATOIRES	975,228,130	1,083,692,491	108,464,361 €	11%
Dépenses hospitalières de médicaments 2016-2017 valorisés TR (source GERS)				
PRODUITS	Montant remboursé Année 2016	Montant remboursé Année 2017	Croissance €	croissance %
REMICADE	271,931,923	205,147,922	-66,784,001	-25%
Biosimilaires infliximab	75,691,461	129,827,029	54,135,568	72%
Total infliximab (TR)	347,623,384	334,974,951	-12,648,433	-4%
Infliximab Estimé prix net	250,000,000	200,000,000	-50,000,000	-20%
Anti TNF SC	7,684,852	7,265,455	-419,397	-5%
ORENCIA IV+ ROACTEMRA IV	61,965,108	62,926,447	961,339	2%
MABTHERA 10%	30,904,515	30,104,864	-799,651	-3%
TOTAL HOPITAL (prix TR)	448,177,859	435,271,717	-12,906,142	-3%

Figure 1 : Dépenses de médicaments biologiques dans les maladies inflammatoires rhumatologiques, gastroentérologiques et dermatologiques en 2017 en France

C'est dans cet environnement que des traitements biosimilaires ont été développés. Ce n'est pas propre au domaine de la rhumatologie. Les biosimilaires ont d'abord été développés dans le domaine des troubles de la croissance avec l'hormone de croissance SOMATROPINE. C'est le cas du VALTROPIN® et de l'OMNITROPE® apparus en 2006. Le développement s'est poursuivi en hématologie pour l'érythropoïétine de synthèse (EPO). Ce sont les traitements tels BINOCRIT®, RETACRIT®, EPREX®, NEORECORMON®, EPORATIO®, autorisés en 2007-2008. Il y a aussi les traitements stimulant la lignée blanche (G-CSF pour Granulocyte Colony Stimulating Factor). C'est le cas du FILGRASTIN avec les traitements comme NEUPOGEN®, NIVESTIM®, RATIOGRASTIM®, ZARZIO®, apparus de 2008 à 2010. En diabétologie, on trouve l'INSULINE GLARGINE avec le biosimilaire de LANTUS® qui est ABASAGLAR®, disponible depuis 2016.

En rhumatologie le développement des biosimilaires est en plein essor.

Pour résumer les différents traitements anti rhumatismaux (**Figure 2**), la classe des synthetic DMARDs comprend les csDMARDs (METHOTREXATE, LEFLUNOMIDE, SULFASALAZINE, HYDROXYCHLOROQUINE) et les tsDMARDs (BARICITINIB, TOFACITINIB). La classe des biological DMARDs comprend les boDMARDs (pour biological originator DMARDs) et les bsDMARDs (pour biosimilar DMARDs). Le groupe des thérapies ciblées comprend donc des traitements synthétiques et biologiques.

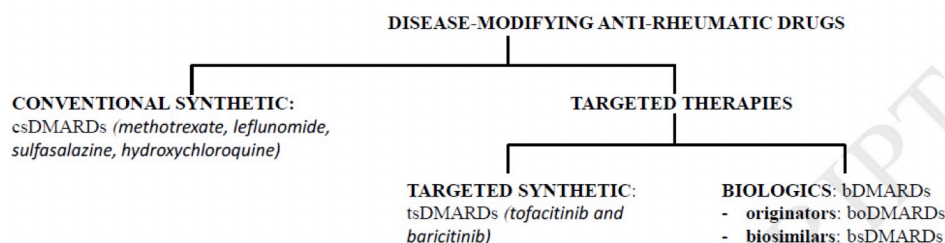


Figure 2 : Classification des Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)

2. L'INFLIXIMAB

L'INFLIXIMAB est une immunoglobuline de 144 kiloDaltons. C'est un anticorps monoclonal chimérique (humain/souris). Il possède un fragment constant Fc humain et un domaine variable Fab en partie souris. Il se lie avec une forte affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF α (Tumor Necrosis Factor α). Il appartient à la famille des anti-TNF α . Il va inhiber l'activité fonctionnelle du TNF α en formant rapidement des complexes stables avec le TNF α humain. Ceci entraîne la perte de bioactivité du TNF α . Voici sa représentation dans la **Figure 3**.

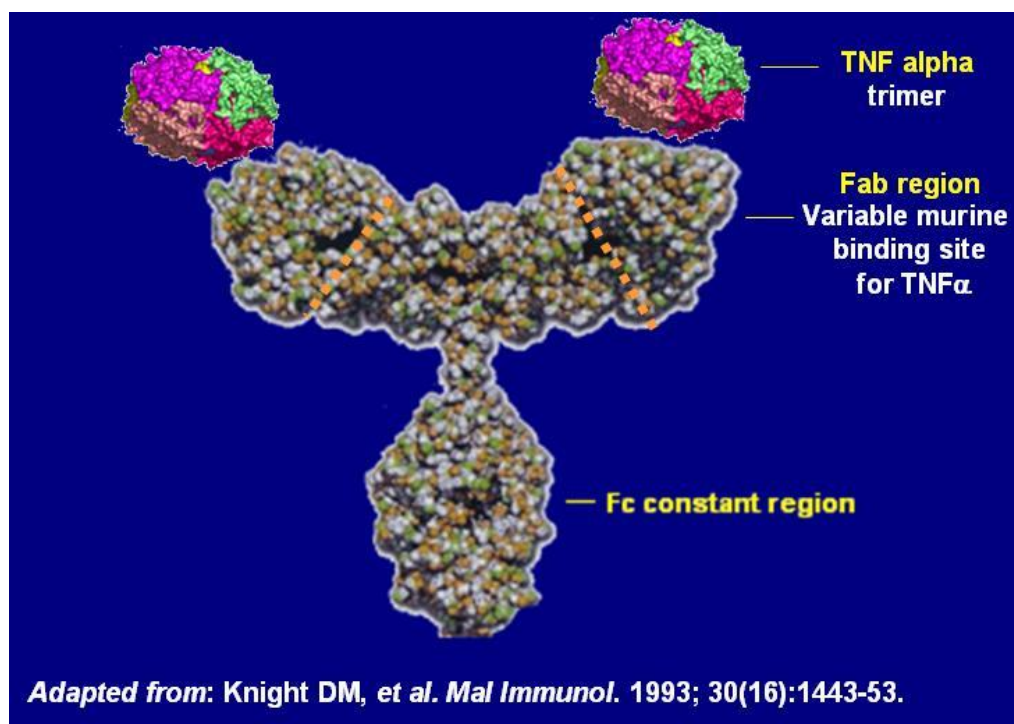


Figure 3 : Représentation de la molécule d'INFLIXIMAB

3. Le REMICADE®

Le traitement princeps correspond au REMICADE®. Celui-ci est apparu en 1999. Les deux études cliniques pivots, multicentriques, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité du REMICADE® dans la PR sont les études ASPIRE [1-2] et ATTRACT [3]. L'étude ASSERT [4] a démontré l'efficacité dans la spondylarthrite ankylosante, les études IMPACT [5] et IMPACT 2 [6-7] l'ont démontrée pour le RPso. Pour la maladie de Crohn, ce sont les études ACCENT [8] et SONIC [9] qui ont prouvé l'efficacité du REMICADE®. Les études ACT [10] l'ont démontrée dans la rectocolite hémorragique. Pour le psoriasis, ce sont les études SPIRIT [11] et EXPRESS [12]. Le REMICADE® est un médicament inscrit en liste 1, réservé à l'usage hospitalier. Son prix au 22/02/19 est de 290,529 € pour un flacon de 100 mg. En 2004, le prix était d'environ 573 €. Il est produit par le laboratoire MSD.

4. Les biosimilaires du REMICADE®

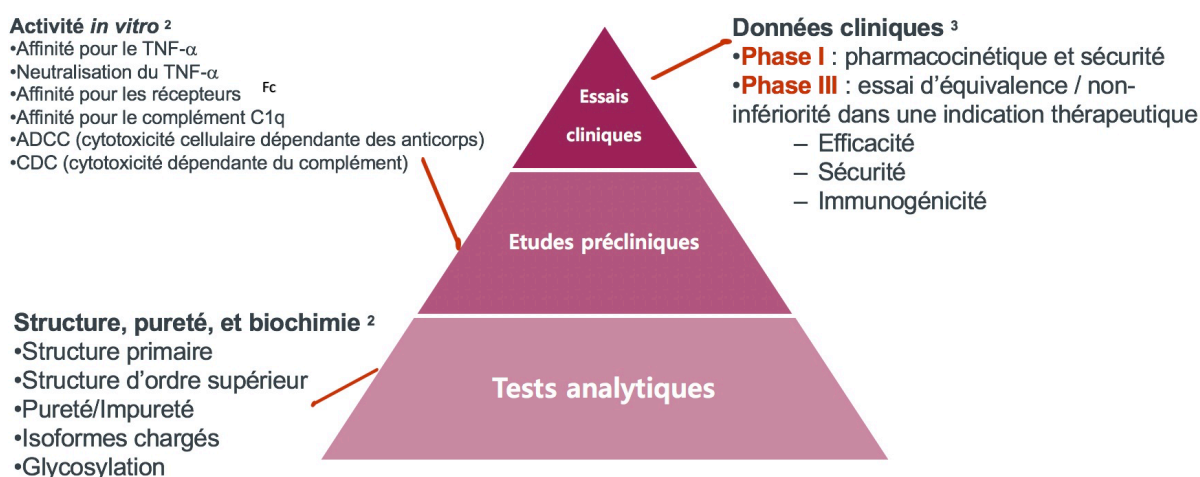
Le REMICADE®, INFLIXIMAB princeps, connaît un développement de plusieurs biosimilaires. Ceux déjà disponibles en pratique courante sont l'INFLECTRA® (laboratoire HOSPIRA/PFIZER) et le REMSIMA® (laboratoire BIOGARAN), disponibles depuis 2015 et correspondant tous deux au CT-P13 issu des usines CELTRION en Corée du sud, et le FLIXABI® (laboratoire BIOGEN) depuis 2017.

Les médicaments biosimilaires ne sont pas de simples traitements génériques du médicament princeps. Ce ne sont pas de simples copies du médicament princeps car, en raison de la complexité du processus de fabrication de ces molécules, il est impossible de les reproduire à l'identique. Ils doivent suivre un développement beaucoup plus strict que les traitements génériques, la durée de développement étant de 6 à 8 ans, alors qu'elle est de 2 ans pour un traitement générique.

Pour valider un traitement comme un biosimilaire, selon l'EMA (European Medicines Agency), cela nécessite plusieurs étapes (**Figure 4**).

Le premier biosimilaire du REMICADE® est le REMSIMA®. Celui-ci a la même forme pharmaceutique, les mêmes excipients, les mêmes indications, la même place dans la stratégie thérapeutique, les mêmes posologies et le même dosage.

Le laboratoire qui se lance dans le développement d'un traitement biosimilaire doit initialement avoir un vaste programme de caractérisation moléculaire, pour définir les caractéristiques physico-chimiques et biologiques de la molécule. Il faut démontrer une comparabilité de la structure de la protéine et de la qualité du produit. Ensuite il est nécessaire de réaliser des études précliniques avec analyse de la pharmacocinétique, pharmacodynamie et toxicité. Ce sont des analyses in vivo et in vitro (avec analyse de la liaison ligand/récepteur, et analyse de la transduction du signal) réalisées chez l'animal, le tissu humain et l'homme. Ensuite les études de pré-homologation sont des études cliniques de phase I chez des patients atteints de pathologies traitées habituellement par le princeps. Il faut enfin réaliser des études d'enregistrement, de phase I et III, où il est démontré une efficacité équivalente avec une pharmacocinétique et un profil de sécurité comparables. Le produit peut ensuite être disponible sur le marché. Il est réalisé des études post-homologation dont le but est de surveiller la sécurité d'utilisation à long terme (études de phase IV).



1.US FDA. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference protein product. 2015

2.EMA. Remsima Assessment Report. 2013.

3.US FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2015.

Figure 4 : Développement d'un biomédicament d'origine versus biosimilaire.

Les REMICADE® de 2000 et de 2018 ne sont pas les mêmes, celui de 2018 pouvant, si l'on est provocateur, quasiment être considéré comme un biosimilaire du REMICADE® de 2000. En effet, il a subi 50 modifications (dont 3 majeures et 34 de risque modéré) par rapport à la molécule initiale (**Figure 5**). Ceci est principalement dû aux modifications post-translationnelles des protéines : acétylation, carbamylation, déamidation, carboxylation, citrullination, formylation, oxydation, glycosylation, phosphorylation. On peut donc poser la question suivante : Y a-t-il plus de différence entre le REMICADE® de 2018 et celui de 2000, ou entre le REMICADE® de 2018 et ses biosimilaires ?

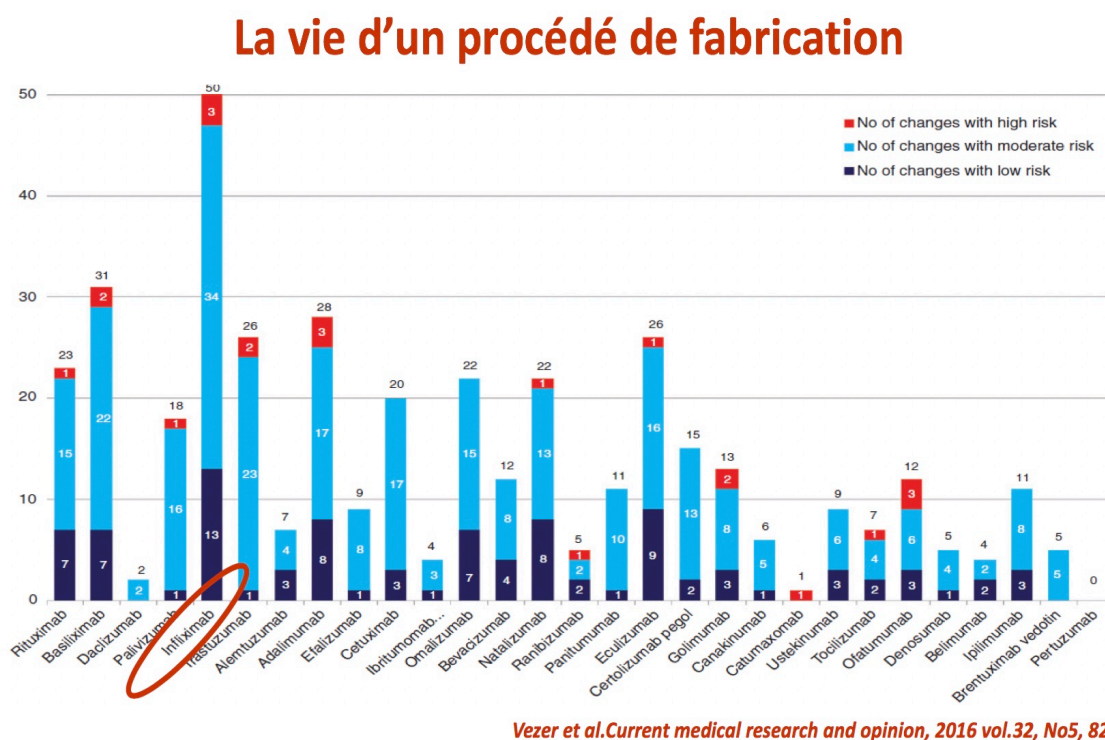


Figure 5 : Nombre de modifications de l'INFLIXIMAB depuis la première formulation

5. Définitions sur les Biosimilaires

Selon l'EMA, « un biosimilaire est un produit médicamenteux contenant une version de la substance active d'un médicament biologique déjà autorisé (médicament de référence). Un exercice de comparabilité exhaustif permet la démonstration de la similarité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence en termes de caractéristiques de qualité, d'activité biologique, de sécurité et d'efficacité ».

Selon l'EMA, si la biosimilarité a été démontrée dans une indication, alors l'extrapolation aux autres indications du traitement de référence princeps est acceptable. Cela sous-entend qu'il n'est pas nécessaire de démontrer la biosimilarité pour chaque indication du traitement princeps.

Les exigences de l'EMA et de la FDA (Food and Drug Administration) pour les traitements biosimilaires sont les suivantes (**Figure 6**) :

- Il ne doit pas y avoir de modification de la séquence des différents acides aminés par rapport au traitement princeps. La même suite d'acides aminés doit être présente.
- L'efficacité du traitement biosimilaire doit se rapprocher de celle du princeps.
- La voie d'administration du traitement biosimilaire doit être identique au princeps.
- Enfin la structure tridimensionnelle du biosimilaire doit être la plus proche possible du traitement princeps, avec des études qui montrent que les différences structurales n'ont pas d'effet sur l'efficacité et la tolérance.

Caractéristiques	Exigences EMA et FDA
Séquence acides aminés	Pas de modification d'un acide aminé
Efficacité	Doit se rapprocher du produit référent
Voie d'administration	La même que le produit référent
Structure, modifications post translationnelles	La plus proche du produit référent, avec des études démontrant que les différences n'ont pas d'effet sur l'efficacité ou la tolérance
Etudes cliniques	EMA et FDA
Pharmacocinétique	Etudes comparatives chez l'Homme, une seule dose
Efficacité	Au-moins une étude d'équivalence
Tolérance	Au-moins une étude d'équivalence
Immunogénicité	Au-moins 2 études comparatives, une pré et une post-marketing

Figure 6 : Exigences de l'EMA et de la FDA pour le développement d'un biosimilaire

Pour obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour un traitement biosimilaire, il faut l'accord de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Cette demande d'AMM repose sur une notion de comparaison avec un médicament de référence au niveau de la qualité, sécurité, efficacité clinique, composition qualitative, biodisponibilité (vitesse et intensité de l'absorption dans l'organisme). Ceci est différent pour les traitements dit génériques qui doivent uniquement démontrer une bioéquivalence pharmacocinétique.

De plus, les règles de prescription et de délivrance, la dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte, le taux de remboursement par la Sécurité Sociale, les obligations des fabricants et exploitants des médicaments (y compris en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information), et le circuit de notification des effets indésirables doivent être identiques.

Selon l'association GEMME (GEnérique MÊme MEdicament) :

Les médicaments biologiques se composent de protéines telles que des hormones (hormones de croissance, insulines, érythropoïétines), des enzymes que l'organisme humain produit naturellement, ou des anticorps monoclonaux, mais aussi des produits sanguins, des produits médicaux immunologiques comme des sérums et des vaccins, des allergènes et des produits à technologie avancée comme des produits thérapeutiques génétiques et cellulaires.

Lorsque le brevet protégeant un médicament biologique original (ou princeps) arrive à son terme (ou éventuellement le(s) certificat(s) complémentaire(s) de protection dont il peut bénéficier), des médicaments biosimilaires peuvent être développés par les entreprises pharmaceutiques.

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments biologiques. Ils sont couverts par la définition européenne de médicament biologique et doivent suivre les lignes directrices scientifiques générales les concernant. Ils subissent la même évaluation réglementaire rigoureuse par les autorités compétentes, au même titre que tous les produits biologiques.

Un biomédicament est enregistré comme biosimilaire par les autorités de santé européennes (EMA) s'il répond à une conception réglementaire précise.

Le développement du biosimilaire est réalisé en comparatif à son médicament de référence, à l'exception de la phase de dose ranging (phase 2).

Les médicaments biologiques et biosimilaires bénéficient d'AMM délivrées au niveau européen par l'EMA.

Le suivi des médicaments par l'ANSM se fait par des inspections réalisées chez les fabricants de substances actives et chez les fabricants de médicaments pour contrôler la qualité des produits et vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication. Il y a aussi les inspections des activités de pharmacovigilance, le contrôle des produits finis et le contrôle de la publicité.

Les différences entre les biosimilaires et princeps sont le prix, le nom de marque et la présentation (emballage, couleur...).

6. Notion de Biobetter, Bioquestionnable, Biocopie, Biomimique

Le terme de traitement « biobetter » commence à apparaître. Ce n'est pas un terme encore reconnu par la FDA ou l'EMA. Ce seront des traitements biologiques avec la même cible et le même mécanisme d'action qu'un ancien traitement biologique, mais avec des changements structuraux comme une possibilité d'agir sur deux cibles thérapeutiques, des profils de glycosylation différents, une moindre immunogénicité, une augmentation de la demi-vie etc. Tout ceci dans l'objectif d'apporter une amélioration.

A l'opposé, les termes de traitement bioquestionnable, de biocopie, ou de biomimique regroupent les traitements qui n'ont pas été développés en accord avec les principes scientifiques. Il n'y a pas eu de programme de développement, ni d'études de comparaison, de sécurité et de tolérance avec un produit de référence. Ce sont par exemple les traitements ETANAR® pour l'ETANERCEPT en Chine ou le KIKUZUBAM® pour le RITUXIMAB au Mexique (qui a d'ailleurs été retiré du marché mexicain en 2014).

7. Interchangeabilité, Substitution et Extrapolation

Selon l'EGA (European Generic and Biosimilar Medicines Association), l'**interchangeabilité** correspond à la prescription médicale d'un traitement biosimilaire, à la place d'un traitement princeps.

La **substitution** correspond à la dispensation d'un traitement biosimilaire à la place du traitement princeps, par le pharmacien, sans avoir besoin d'une prescription médicale.

Le switch est la décision prise par le médecin de changer un traitement par un autre, dans un même but thérapeutique.

En Australie, la substitution est autorisée et le pharmacien peut substituer le REMICADE® par l'INFLECTRA®, après avoir informé le patient. Cela ne nécessite pas une prescription médicale.

En France, cette possibilité de substitution est toujours en discussion ; elle avait été envisagée, mais le décret n'a jamais été publié.

Compte tenu du coût des essais cliniques, et afin d'obtenir un moindre coût pour les biosimilaires, il est impossible d'exiger que leur développement reproduise l'intégralité de celui d'un princeps. Ainsi, si un essai de phase III, dans une des indications du princeps, confirme la non-infériorité du biosimilaire, son efficacité peut alors être **extrapolée** à l'ensemble des indications du princeps. A titre d'exemple, un biosimilaire d'infliximab ayant démontré son efficacité dans la PR, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'ensemble des indications du princeps, y compris pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), soulevant initialement une certaine réserve de la part des gastro-entérologues. Finalement, l'usage et le recul disponible sur l'utilisation du biosimilaire ont validé ce concept d'extrapolation.

8. Différences de développement entre traitements génériques et biosimilaires

PARAMETRES	GENERIQUE	BIOSIMILAIRE
Source de production	Synthèse chimique.	Organisme vivant (cellulaire).
Agent pharmaceutique actif	Doit être identique au traitement original.	Même séquence d'acides aminés que le traitement original. L'agent actif peut ne pas être identique car modification post translationnelle.
Caractérisation de la molécule	Oui, sans comparaison avec le traitement original.	Oui, en comparaison avec le traitement original.
Test in vitro	Non requis.	Oui, en comparaison avec le traitement original.
Test in vivo chez l'animal	Non requis.	Oui, étude de pharmacocinétique et pharmacodynamie, de toxicité, d'immunogénicité, en comparaison avec le traitement original.
Étude clinique de phase I	Possible étude de pharmacocinétique chez des volontaires sains.	Oui, étude de pharmacocinétique et pharmacodynamie, d'efficacité, de sécurité, en comparaison avec le traitement original.
Étude clinique de phase III	Non.	Oui, étude d'efficacité et de sécurité, en comparaison avec le traitement original.
Plan de pharmacovigilance	Le plus souvent non requis.	Le plus souvent requis.

Figure 7 : Différences de développement entre un traitement générique et biosimilaire

9. Enjeux financiers

Les développements des médicaments biosimilaires ont des enjeux financiers et sociétaux. En optimisant l'outil de production de ces traitements, l'objectif est de faire des économies, ce qui permettra de financer d'autres molécules innovantes.

Entre 2015 et 2018, au CHU de TOURS, en Rhumatologie et Gastro-entérologie, l'INFLIXIMAB a été utilisé pour environ 350 patients par an, pour un coût passant de 4 à 1,3 millions d'euros. Il y a donc eu une différence de 2,7 millions d'euros (**Figure 8**).

Année	Coût en €	Nombre de patients traités
2015	4 millions	353
2016	3,5 millions	341
2017	2,5 millions	351
2018	1,3 millions	358
Δ 2015-2018	- 2,7 millions	+ 5

Figure 8 : Évolution du coût de l'INFLIXIMAB (Rhumatologie et Gastroentérologie) au CHU de TOURS entre 2015 et 2018

OBJECTIFS

L'objectif de ce travail était d'évaluer le maintien à 12 mois d'un biosimilaire d'INFLIXIMAB (REMSIMA®) chez les patients atteints de axSpA, RPso et PR.

METHODE

Ce travail est basé sur une étude observationnelle ERICI. C'est une étude prospective, en vie réelle, multicentrique, qui comparait une cohorte de patients ayant switché du REMICADE® au REMSIMA®, une cohorte de patients naïfs d'INFLIXIMAB et traités par REMSIMA® et une cohorte rétrospective de patients ayant débuté le REMICADE® en 2013-2014.

Les différents centres recruteurs de cette étude étaient les services de rhumatologie du CHRU de Tours, du centre hospitalier d'Argenteuil, du centre hospitalier de Chartres, du centre hospitalier Sud Francilien de Corbeil Essonnes, de Corbeil Essonnes, et du CHR d'Orléans.

Nous nous sommes intéressés aux patients du CHU de Tours, chez qui ont été réalisés en plus des dosages d'infliximabémie.

1. Population

Les patients majeurs, suivis dans les différents centres entre novembre 2016 et juillet 2018, pouvaient être inclus dans l'étude si :

- un traitement par REMSIMA® était initié ;
- ils présentaient une axSpA ou un RPso, en accord avec les critères ASAS, ou une PR en accord avec les critères ACR/EULAR 2010 ;
- ils étaient traités par INFLIXIMAB en monothérapie ou en association avec un csDMARDs, un AINS et/ou une corticothérapie, avec une activité stable depuis au moins 6 mois ;
- pour les patients présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale associée à une axSpA, la MICI devait être stable.

Les critères de non-inclusion étaient la présence d'une maladie concomitante sévère active, une contre-indication à l'utilisation des traitements anti-TNF α telle que définie dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), une impossibilité prévisible d'un suivi sur 12 mois, un refus du patient d'être inclus dans l'étude.

Nous avons également constitué une cohorte témoin rétrospective de patients atteints d'une axSpA, d'un RPso, ou d'une PR et ayant débuté un traitement par REMICADE® en 2013 et 2014 au CHU de Tours.

Enfin, chez les patients du CHU de Tours, qui étaient switchés du REMICADE® vers le REMSIMA®, l'infliximabémie était recueillie avant la première perfusion de REMSIMA® (correspondant à l'infliximabémie sous REMICADE®), et avant la deuxième perfusion de REMSIMA® (correspondant à l'infliximabémie sous REMSIMA®).

2. Modalités d'inclusion

Les patients recevaient une information orale par le médecin. Ils étaient informés qu'ils pouvaient revenir au traitement par REMICADE® à leur demande. Une fois que les patients avaient accepté, il était réalisé une perfusion de REMSIMA® selon les mêmes modalités de perfusion que leur ancien traitement par REMICADE® (dose, durée, prémédication, rythme). Les traitements associés comme les csDMARDs n'étaient pas modifiés.

Pour les patients du CHU de Tours, nous avons aussi recueilli le nombre et les motifs de refus du passage du REMICADE® au REMSIMA®.

La cohorte témoin rétrospective a été construite à partir de la liste des patients initiant un traitement par REMICADE® en 2013 et 2014 au CHU de Tours, pour un RIC.

3. Suivi

Les scores habituels d'activité de la maladie étaient relevés à chaque perfusion lors des hospitalisations de jour : BASDAI et ASDAS-CRP pour les axSpA, DAS28-VS et DAS28-CRP pour les PR et RPso. Les patients ont été suivis pendant un an.

Il n'y avait pas de visite ou d'examens spécifiques à l'étude. Les rhumatologues réalisaient leur prise en charge sans aucune contrainte liée à l'étude.

4. Critères de jugement

L'objectif de l'étude étant d'étudier, le taux de maintien à 12 mois du traitement par REMSIMA® chez les patients atteints de RIC, qu'ils soient naïfs ou non d'INFLIXIMAB, le critère de jugement principal était le nombre de patients encore traités par REMSIMA® douze mois après l'initiation.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le taux de refus du switch vers le REMSIMA® et les motifs de refus,
- les valeurs d'infliximabémie juste avant les première et deuxième perfusions de REMSIMA® pour les patients du CHU de Tours chez qui l'on arrête le REMICADE® pour le REMSIMA®.

5. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé selon l'hypothèse d'environ 30 % de situations de switch et d'un maintien thérapeutique de 70 % observé dans la littérature [13-16] pour chacune des indications étudiées.

6. Recueil de données (e-CRF)

Les données étaient recueillies par le biais de 3 types de documents :

- Deux documents renseignés par le médecin : le questionnaire « Médecin » et le cahier de recueil des données « Patient » sous forme électronique (e-CRF) à l'initiation du traitement et à l'issue du suivi du patient, permettant de définir la visite d'inclusion et 5 visites intermédiaires ;
- Un carnet de suivi « Patient » complété par le patient lui-même à distance de l'administration du produit, soit 7 à 15 jours en post-perfusion de REMSIMA®.

7. Aspects réglementaires

En application de la loi « Informatique et Libertés », le patient était informé oralement par le médecin, sous forme compréhensible avec remise d'une information écrite, mentionnant la nature et l'objectif de l'étude, et spécifiant la possibilité d'accepter ou de refuser de participer à cette enquête, et de se retirer à tout moment de l'étude sans préjudice sur la qualité des soins et des relations avec son médecin. Aucun consentement écrit du patient n'était exigé.

Le traitement informatisé des données de cette étude a fait l'objet d'une demande d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), et d'une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) conformément au chapitre IX de la loi « Informatique et Libertés » (loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004).

L'étude étant observationnelle et non-interventionnelle, la relation médecin-patient n'était pas modifiée. Il n'y avait pas d'application de la Loi Huriet relative à la Santé publique. Il n'était donc pas nécessaire de soumettre le protocole à un Comité de Protection des Personnes (CPP).

8. Analyse statistique

Les analyses statistiques descriptives étaient présentées pour les variables quantitatives par leur effectif, leur moyenne, leur écart-type.

Pour les données qualitatives, les analyses descriptives étaient présentées par leur effectif et leur pourcentage.

Si nécessaire, des tests statistiques bilatéraux étaient utilisés en fonction des analyses, de la nature et de la distribution des variables. Le seuil de significativité était à 5 %.

Les taux de maintien thérapeutiques étaient évalués via des courbes de Kaplan-Meier.

Les analyses statistiques étaient réalisées en utilisant le logiciel SAS®/XLSTAT/AUTRE au moyen de la dernière version en cours.

RESULTATS

Au CHU de Tours, le switch de REMICADE® vers le REMSIMA® a été proposé à 67 patients, 49 (73%) ayant accepté (**Tableau 1**).

Après 12 mois de suivi, il y avait encore 42 (85,7%) patients sous REMSIMA®, 7 patients ayant souhaité reprendre le REMICADE®, avec une perte d'efficacité chez 2 patients.

Chez les 18 (27%) patients refusant, le principal motif de refus était la crainte d'une moindre efficacité du REMSIMA® pour 9 (50%) d'entre eux. Pour 1 patient, le switch vers du REMSIMA® a été refusé par le médecin devant un terrain allergique et de nombreuses réactions à chaque nouveau traitement.

Parmi ces 18 refus, 12 (66%) patients étaient traités pour une axSpA, 4 (22%) pour un RPso, et 2 (12%) pour une PR ; 11 (62%) des patients étaient des hommes, et 7 (38%) étaient des femmes, l'âge moyen était de 50,7 ans (24 – 73).

Chez les 49 patients ayant accepté le switch, 31 (64%) étaient des femmes, et 18 (36%) étaient des hommes. 33 (68%) patients étaient traités pour une axSpA, 8 (16%) pour un RPso, et 8 (16%) pour une PR. L'âge moyen était de 50,7 ans (21 - 87).

Ainsi, les patients ayant refusé le switch étaient plus souvent des hommes, l'âge médian et le type de pathologie traitée n'étant pas différents entre les 2 groupes.

Le BASDAI moyen à l'inclusion parmi les patients traités pour une axSpA et un RPso était de 43/100. Le DAS28-CRP et le DAS28-VS moyen à l'inclusion parmi les patients traités pour une PR était de 3,20 et 3,36, respectivement.

Parmi tous les patients, l'infliximabémie moyenne sous REMICADE® était de 9,13 µg/mL et de 8,71 µg/mL sous REMSIMA® (non statistiquement différente).

Parmi les axSpA et RPso, l'infliximabémie moyenne sous REMICADE® était de 9,05 µg/mL et de 8,59 µg/mL sous REMSIMA®.

Parmi les PR, l'infliximabémie moyenne sous REMICADE® était de 6,11 µg/mL et de 6,13 µg/mL sous REMSIMA®.

Dans la cohorte témoin rétrospective de patients ayant débuté un traitement par REMICADE® en 2013 et 2014, il y avait 20 patients dont 9 (45%) hommes et 11 (55%) femmes ; 12 (60%) étaient traités pour une axSpA, 5 (25%) pour un RPso, et 3 (15%) pour une PR. L'âge moyen était de 55,3 ans (28 - 87). Le BASDAI moyen à l'inclusion parmi les patients traités pour une axSpA et un RPso était de 58/100. Le DAS28-CRP moyen à l'inclusion parmi les patients traités pour une PR était de 6,04. Après 12 mois de suivi, 16 (80%) patients étaient encore sous REMICADE®, uniquement des axSpA et RPso.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au CHU de Tours.

Caractéristiques	Refus de switch	ERICI sur TOURS	Cohorte rétrospective REMICADE® 2013-2014
Nombre de patients	18	49	20
Age moyen, en années	50,7	50,7	55,3
Sexe féminin, nombre de patients (%)	7 (38%)	31 (64%)	11 (55%)
Spondylarthrite axiale, nombre de patients (%)	12 (66%)	33 (68%)	12 (60%)
Rhumatisme psoriasique, nombre de patients (%)	4 (22%)	8 (16%)	5 (25%)
Polyarthrite rhumatoïde, nombre de patients (%)	2 (12%)	8 (16%)	3 (15%)
BASDAI moyen, /100		43	58
DAS28-CRP moyen, /10		3,2	6,04
Infliximabémie sous REMICADE® moyenne, µg/mL		9,13	
Infliximabémie sous REMSIMA® moyenne, µg/mL		8,71	
Maintien thérapeutique à 12 mois, nombre de patients (%)		42 (85,7%)	16 (80%)

DISCUSSION

Les biomédicaments comprennent des hormones, des insulines, des enzymes, des facteurs de croissance, des facteurs de coagulation, des vaccins et des anticorps monoclonaux. Les vaccins représentent la plus grande partie des biomédicaments, mais les anticorps monoclonaux représentent le plus grand chiffre d'affaires.

En 2013, dans le « TOP 10 » des médicaments les plus remboursés par la Sécurité Sociale en France, on trouvait l'HUMIRA® en numéro 2 et l'ENBREL® en numéro 5, soit deux biomédicaments utilisés en rhumatologie dans le « TOP 5 ».

Un traitement par biomédicament en rhumatologie pour un patient pour un an, représente un coût compris entre 7 600 et 12 000 € (**Figure 9**). Il y a donc des enjeux financiers majeurs.

Spécialités	DCI	Posologie mensuelle	PPTC conditionnement (€)	PPTC annuel (€) (coût semaine x 52)	Biosimilaires etanercept vs alternatives, différence coût traitement entretien annuel (%)	Biosimilaires etanercept vs alternatives, différence coût traitement entretien annuel (€)
BENEPALI/ ERELZI	Etanercept	50 mg x 4	586.25	7,621.25		
ENBREL	Etanercept	50 mg x 4	736.63	9,576.19	-20.4%	-1,955 €
HUMIRA	Adalimumab	40 mg x 2	755.35	9,819.55	-22.39%	-2,198 €
SIMPONI	Golimumab	50 mg x1	816.6	10,615.80	-28.21%	-2,995 €
CIMZIA	Certolizumab Pegol	200 mg x 2	717.58	9,328.54	-18.30%	-1,707 €
ROACTEMRA	Tocilizumab	162 mg / semaine	923.04	11,999.52	-36.49%	-4,378 €
ORENCIA	Abatacept	125mg x 4	923.04	11,999.52	-36.49%	-4,378 €
OLUMIANT / XELJANZ	Baricitinib / Tofacitinib	2 mg x 28 cps	734.7	9,551.10	-20.21%	-1,930 €

Figure 9 : Prix des traitements des maladies inflammatoires en rhumatologie (biologiques ambulatoires et anti JAK), de 7600€ à 12000€/an/patient.

Si les biomédicaments ont été une avancée majeure dans le traitement de nombreuses maladies chroniques, notamment en Rhumatologie, leur coût élevé soulève de nombreuses questions. Ainsi, l'etanercept et l'adalimumab figurent, depuis plusieurs années, parmi les médicaments les plus onéreux pour l'assurance maladie, l'INFLIXIMAB faisant partie des 3 médicaments hospitaliers les plus coûteux [17].

En 2014, selon l'Assurance Maladie, les dépenses annuelles de remboursement des anti-TNF s'élevaient à 280 millions € pour le REMICADE®, 395 millions € pour l'HUMIRA® et 264 millions € pour l'ENBREL® [18].

Ainsi, pour les 2 anti-TNF utilisés en ville (ENBREL[®] et HUMIRA[®]), une substitution de 40 % représenterait une économie de près de 58 millions €, expliquant ainsi que le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2018 fixe un objectif de 40 millions € d'économies grâce à une utilisation large des biosimilaires.

Plusieurs études ont déjà évalué le traitement biosimilaire CT-P13 (REMSIMA[®], INFLECTRA[®]). C'est le cas de l'étude PLANETAS de Park W et al., qui évalue la pharmacocinétique du REMSIMA[®] par rapport au REMICADE[®], dans la spondylarthrite ankylosante [19]. C'est une étude de phase 1 qui a montré que le CT-P13 était comparable au REMICADE[®] en termes de pharmacocinétique, d'efficacité, et de sécurité d'emploi. L'étude d'extension de PLANETAS de Park W et al. a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme [20]. Ce fut la première étude à montrer que le switch du REMICADE[®] vers le REMSIMA[®] était possible sans effet négatif sur l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Pour la PR, l'étude PLANETRA de Yoo DH et al. a évalué l'équivalence d'efficacité et de sécurité d'emploi du REMSIMA[®] par rapport au REMICADE[®], pour des PR traitées en association au METHOTREXATE [21]. C'est une étude de phase 3 qui a montré que le CT-P13 était comparable au REMICADE[®] en termes d'efficacité, d'immunogénicité, de pharmacocinétique et pharmacodynamique, ainsi que de sécurité d'emploi.

L'étude norvégienne NOR-SWITCH de Jørgensen KK et al. a montré que le switch du REMICADE[®] au CT-P13 donnait des résultats comparables au traitement par REMICADE[®], en terme d'efficacité, de sécurité d'emploi et d'immunogénicité (**Figure 10**) [22]. A 12 mois, 96% des patients était encore sous CT-P13.

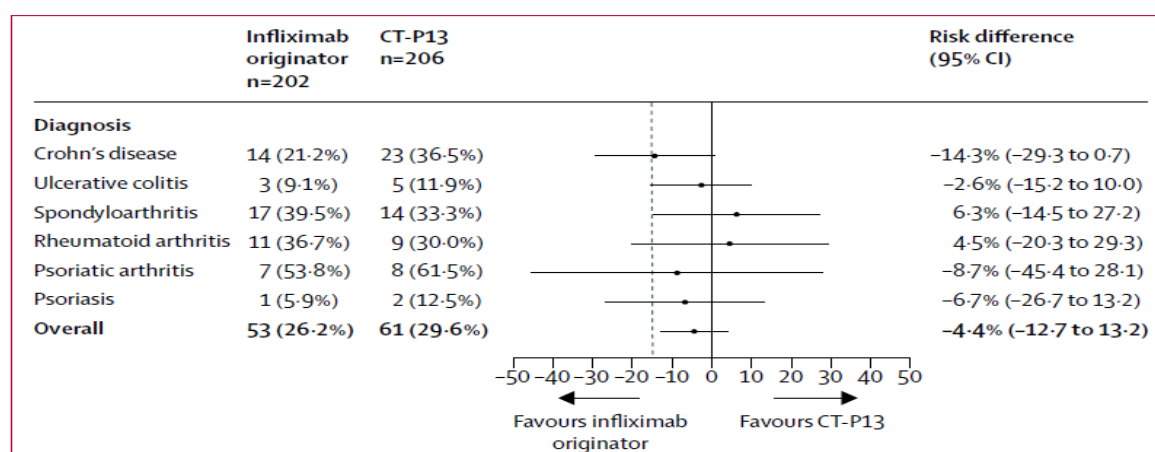


Figure 10 : Non infériorité du switch du REMICADE[®] au CT-P13 dans l'étude NOR-SWITCH

L'étude d'extension de Goll GL et al., a confirmé cela [23]. A 18 mois, il n'y avait pas de différence d'efficacité, de sécurité d'emploi et d'immunogénicité chez les patients ayant switché du REMICADE® au CT-P13 par rapport à ceux chez qui le CT-P13 était instauré au début de NOR-SWITCH (Figure 11). Les infliximabémies étaient similaires dans les différents groupes. Il n'y avait pas d'augmentation, à 18 mois, des réactions d'immunogénicité après un switch vers le CT-P13. Ces données sont en accord avec les études d'extension de PLANETAS et PLANETRA [20-24].

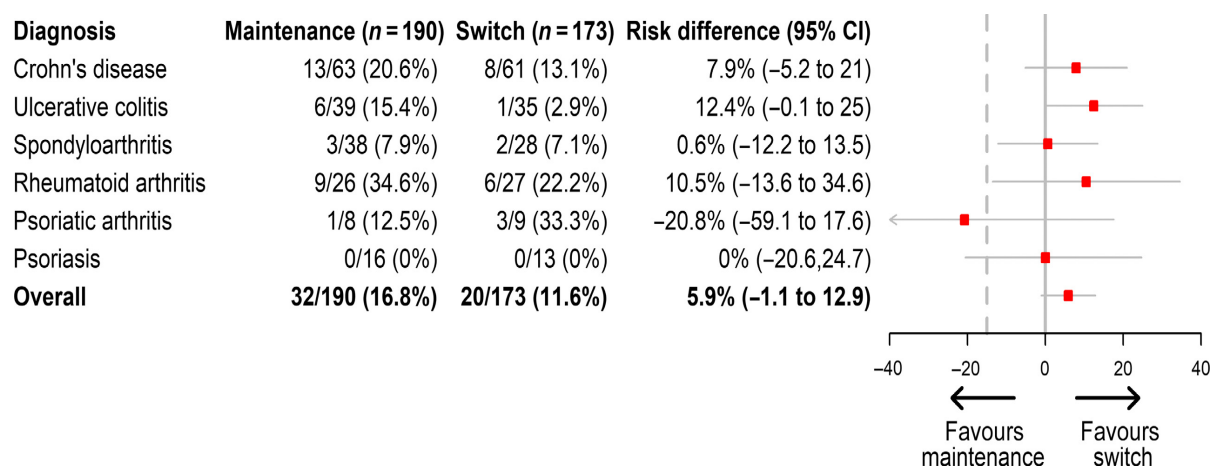


Figure 11 : Non infériorité du switch dans l'étude d'extension de NOR-SWITCH.

Au Danemark, il y eut un plan national de switch du REMICADE® au CT-P13, pour raisons économiques. Tous les patients sous REMICADE® sont passés au REMSIMA®, sans décision médicale. Une étude basée sur le registre DANBIO de Glintborg B et al. a montré qu'il n'y a pas eu d'effet négatif sur l'activité de la maladie, le taux de poussée et le taux de maintien du traitement (dans la PR, le RPso et l'axSpA) [25] ; 802 patients ont été switché vers le traitement biosimilaire. Il y avait autant d'hommes que de femmes. L'activité de la maladie, mesurée par les critères habituels, n'était pas différente 3 mois avant et 3 mois après le switch. Le taux de maintien du traitement était de 84,1% à 12 mois du switch. Ce taux était similaire au taux de maintien du traitement princeps. Il est inférieur à celui de l'étude norvégienne NOR-SWITCH de Jørgensen KK et al. [22] Cette différence peut venir du fait que ce sont des patients de la « vraie vie » dans l'étude de Glintborg B et al. Dans NOR-SWITCH il s'agit de patients sélectionnés pour un essai clinique. De plus dans NOR-SWITCH, les patients étaient de rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie. Dans l'étude de Glintborg B et al., 132 patients ont arrêté le CT-P13 avant les 12 mois de suivi, dont la moitié pour perte d'efficacité (principalement chez les femmes). Il n'y avait pas de mesure de l'infliximabémie. La durée de traitement par le REMICADE® (plus de 5 ans), préalablement au switch, était associée à un meilleur maintien thérapeutique du CT-P13. Le taux de poussée des maladies était identique.

L'étude de Bordeaux de Scherlinger M et al. est intéressante [26]. Son objectif était d'évaluer le maintien thérapeutique de l'interchangeabilité du REMICADE® par son biosimilaire INFLECTRA®, chez des patients traités pour une PR ou une axSpA. Dans cette étude prospective monocentrique sur 100 patients, 89 ont accepté la substitution par de l'INFLECTRA®. La moyenne d'âge était de 50 ans, il y avait 57% d'hommes. La population était principalement composée de axSpA (71 patients) ; 62 patients étaient aussi traités par csDMARDs. Il a été défini une cohorte rétrospective de patients sous REMICADE®. A 33 semaines de suivi, 72% des patients étaient toujours sous INFLECTRA®. Ce taux était significativement inférieur à celui de 88% de la cohorte rétrospective sous REMICADE®. En excluant les 11 patients qui ne présentaient aucun signe objectif d'activité du RIC (**Figure 12**), il n'y avait pas de différence significative sur les taux de maintien de l'INFLECTRA® et du REMICADE®. L'étude suggère qu'il y a une perception négative du traitement biosimilaire.

Sur les 25 patients demandant la reprise du traitement princeps (dont 11 sans signe objectif d'activité du RIC), 82% ont retrouvé leur état antérieur à la substitution (**Figure 13**).

Après un suivi médian de 120 semaines [27], 56% des patients étaient encore sous INFLECTRA®. Ce taux était significativement inférieur à celui de la cohorte rétrospective sous REMICADE®. Mais en excluant de nouveau les patients sans signe objectif d'activité du RIC, il n'y avait pas de différence significative sur les taux de maintien.

Ceci suggère un effet nocebo qui peut apparaître les premières semaines suivant le switch. L'information donnée au patient au moment du switch semble donc cruciale pour assurer le maintien thérapeutique.

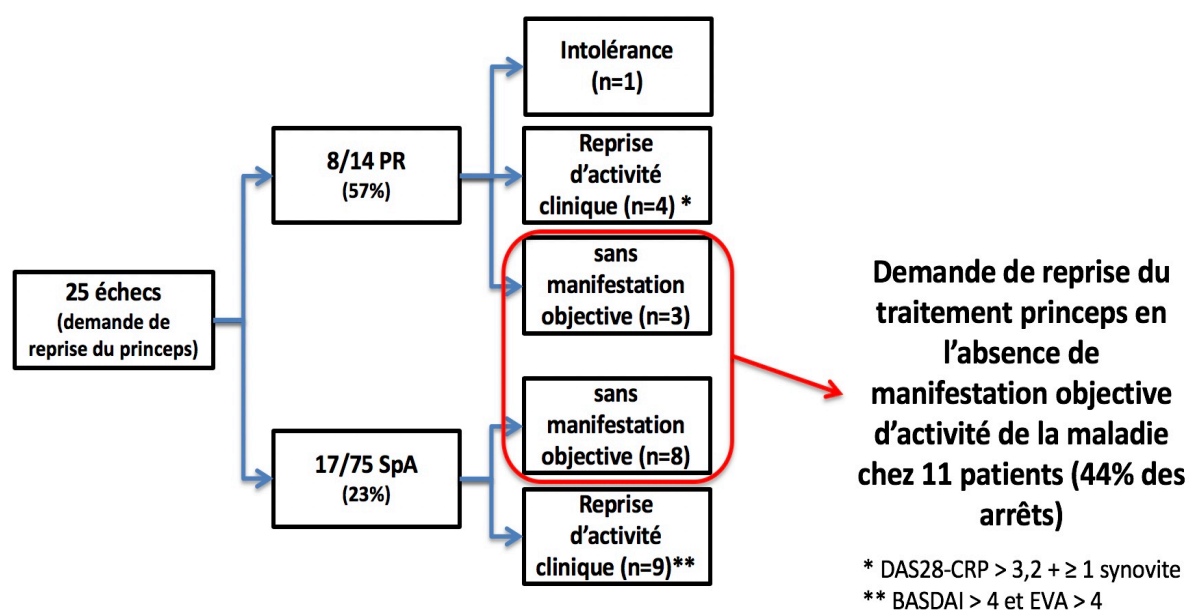


Figure 12 : Causes d'échecs de l'INFLECTRA® dans l'étude de Scherlinger et al (26)

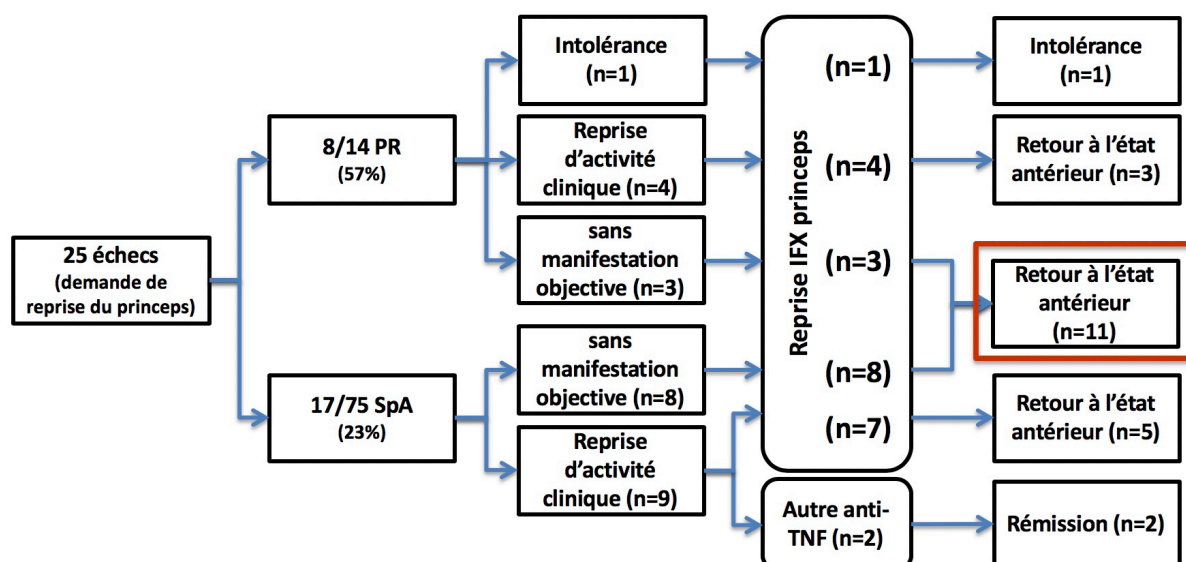


Figure 13 : Devenir des patients en échecs de l'INFLECTRA® dans l'étude de Scherlinger et al

L'étude de Avouac J et al. montre un taux de maintien thérapeutique de 85% du traitement biosimilaire [28]. Dans cette étude monocentrique en vie réelle, tous les patients sous REMICADE® était switché par CT-P13. Le nombre de patients encore sous CT-P13 était relevé à la 3^{ème} perfusion du biosimilaire ; 221 patients sur 260 étaient encore sous CT-P13 à la troisième perfusion, 47 patients ont arrêté le CT-P13 pour inefficacité et ont repris le REMICADE®. Il n'y avait pas de variation significative de la CRP chez les patients traités pour une PR ou axSpA. Il n'y avait pas de critère objectif d'activité des maladies. Parmi ces patients, 5 ont arrêté le REMICADE® pour inefficacité. Il n'y avait pas de changement significatif des valeurs d'infliximabémie.

Les résultats observés sur les patients suivis sur Tours sont similaires aux données retrouvées dans la littérature.

Au CHU de Tours, les ¾ des patients ont accepté le switch. Le motif principal de refus était la crainte d'une perte d'efficacité du traitement biosimilaire ; 7 patients, sans signe objectif d'activité de la maladie et avec une concentration sérique d'INFLIXIMAB identique sous REMICADE® et REMSIMA®, ont souhaité reprendre le REMICADE® en raison de plaintes subjectives ; parmi eux, 2 n'ont pas été améliorés par la reprise du REMICADE®.

Ainsi, la mesure de la concentration sérique d'INFLIXIMAB pourrait permettre de documenter, chez ces patients se plaignant d'une moindre efficacité du biosimilaire, un éventuel effet nocebo. Ce dosage n'a pas été réalisé dans l'étude de Scherlinger M et al. Il serait intéressant de le réaliser chez les 11 patients ne présentant aucun signe d'activité objectif du RIC et demandant la reprise du traitement princeps [26].

Le taux de maintien thérapeutique à 12 mois était de 85%, similaire aux données de la littérature. La majorité des arrêts de perfusion du traitement biosimilaire faisait suite à une insuffisance d'efficacité, sans critère objectif d'activité clinique ou biologique. Cela concerne principalement les patients traités pour une axSpA. Ceci peut s'expliquer par l'absence de critère objectif dans les scores d'activité (BASDAI). Cette insuffisance d'efficacité rapportée par certains patients s'expliquerait principalement par des effets de suggestion et d'attribution, plutôt que par des différences pharmacologiques. Ceci est soutenu par le fait qu'il n'y a pas de changement dans les dosages sanguins du médicament, ni dans d'autres critères objectifs (CRP, articulation gonflée). De plus, le retour au traitement princeps permet dans la plupart des cas d'améliorer les scores d'activité des pathologies, ce qui est en faveur d'un effet de suggestion. C'est ce que décrit Waller J et al. [29] : il y a une comme une réticence de certains patients à accepter le traitement biosimilaire. Il est donc important pour le médecin de discuter, d'informer et d'éduquer le patient à son traitement et aux biosimilaires.

Petit J et al. ont présenté un poster au congrès de l'EULAR 2019 [30]. Leur travail consistait à évaluer un programme visant à réduire les effets indésirables subjectifs non spécifiques lors du passage du REMICADE® au biosimilaire. Ce programme d'éducation thérapeutique comprenait 4 étapes dont l'une était une réunion multidisciplinaire (médecins, pharmaciens, infirmiers, et le patient) ; 34 semaines après le switch du REMICADE® vers le biosimilaire, seuls 8,9% des patients ont arrêté le biosimilaire, sur une population de 45 patients. Ce travail montre l'efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique, sur le maintien thérapeutique du traitement biosimilaire après switch. En comparaison, dans l'étude de Scherlinger M et al. et d'Avouac J et al, 28% et 26,4% des patients ont arrêté le biosimilaire, respectivement [26-28]. Dans notre étude, 7 (14,2%) patients ont arrêté le biosimilaire à 12 mois.

CONCLUSION

Dans ce travail, le switch vers un biosimilaire d'INFLIXIMAB est accepté par $\frac{3}{4}$ des patients, le principal motif de refus étant la crainte d'une perte d'efficacité, et le maintien sous biosimilaire est de 85% à 12 mois.

La concentration sérique d'INFLIXIMAB est identique sous princeps et biosimilaire et pourrait permettre de documenter, chez les patients se plaignant de façon subjective d'une moindre efficacité du biosimilaire, un éventuel effet nocebo. La discussion, l'information et l'éducation thérapeutique du patient (par un programme qu'il faudra définir) ont une place importante pour lutter contre cet effet.

L'usage des traitements biosimilaires permet des gains financiers majeurs permettant de financer d'autres innovations et/ou de traiter un plus grand nombre de patients avec la même enveloppe budgétaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] St. Clair E. W., Van Der Heijde D. M. F. M., Smolen J. S., et al. « Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Controlled Trial ». *Arthritis Rheum* 2004;11:3432-43.
- [2] Smolen J.S., Van Der Heijde D. M. F. M., St.Clair E. W., et al. « Predictors of Joint Damage in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Treated with High-Dose Methotrexate with or without Concomitant Infliximab: Results from the ASPIRE Trial ». *Arthritis Rheum* 2006;3:702-10.
- [3] Maini R., St. Clair E. W., Breedveld F., et al. « Infliximab (Chimeric Anti-Tumour Necrosis Factor Monoclonal Antibody) versus Placebo in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Concomitant Methotrexate: A Randomised Phase III Trial ». *Lancet* 1999;354:9.
- [4] Van Der Heijde D. M. F. M., Dijkmans B., Geusens P., et Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group, et al. « Efficacy and Safety of Infliximab in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASSERT) ». *Arthritis Rheum* 2005;2:582-91.
- [5] Antoni C. E., Kavanaugh A., Kirkham B., et al. « Sustained Benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis: Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) ». *Arthritis Rheum* 2005;4:1227-36.
- [6] Antoni C. E., Krueger G. G., De Vlam K., et al. « Infliximab Improves Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Results of the IMPACT 2 Trial ». *Ann Rheum Dis* 2005;8:1150-57.
- [7] Kavanaugh A., Krueger G. G., Beutler A., et al. « Infliximab Maintains a High Degree of Clinical Response in Patients with Active Psoriatic Arthritis through 1 Year of Treatment: Results from the IMPACT 2 Trial ». *Ann Rheum Dis* 2006;4:498-505.
- [8] Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., et al. « Maintenance Infliximab for Crohn's Disease: The ACCENT I Randomised Trial ». *Lancet* 2002;9317:1541-49.
- [9] Colombel J. F., Sandborn W. J., Reinisch W., et al. « Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease ». *N Engl J Med* 2010:13.
- [10] Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G., et al. « Infliximab for induction and Maintenance therapy for ulcerative colitis ». *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- [11] Gottlieb A. B., Evans R., Li S., et al. « Infliximab Induction Therapy for Patients with Severe Plaque-Type Psoriasis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *J Am Acad Dermatol* 2004;4:534-42.

- [12] Reich K., O Nestle F., Papp K., et al. « Infliximab Induction and Maintenance Therapy for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Phase III, Multicentre, Double-Blind Trial ». *Lancet* 2005;366:8.
- [13] Grintborg B., Østergaard M., Steen Krogh N., et al. « Clinical Response, Drug Survival and Predictors Thereof in 432 Ankylosing Spondylitis Patients after Switching Tumour Necrosis Factor α Inhibitor Therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry ». *Ann Rheum Dis* 2013;7:1149-55.
- [14] Neovius M., Arkema E. V., Olsson H., et al. « Drug Survival on TNF Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis Comparison of Adalimumab, Etanercept and Infliximab ». *Ann Rheum Dis* 2015;74:354-60.
- [15] Arora A., Mahajan A., Spurden D., et al. « Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers ». *Int J Rheumatol* 2013:1-9.
- [16] Esposito M., Gisondi P., Cassano N., et al. « Survival Rate of Antitumour Necrosis Factor- α Treatments for Psoriasis in Routine Dermatological Practice: A Multicentre Observational Study ». *Br J Dermatol* 2013;3:666-72.
- [17] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013; 2014 p.1-36 [<http://www.ansm.sante.fr/content/download/64305/824219/version/2/file/ANSM.Analyse-Ventes-Medicaments.2013.pdf>].
- [18] Gherinick-09072. In : Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier semestre 2015. Caisse nationale d'assurance maladie : 2015. P. 1-24.
- [19] Park W., Hrycaj P., Jeka S., et al. « A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Prospective Study Comparing the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of CT-P13 and Innovator Infliximab in Patients with Ankylosing Spondylitis: The PLANETAS Study ». *Ann Rheum Dis* 2013;10:1605-12.
- [20] Park W., Yoo D. H., Miranda P., et al. « 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* 2017;2:346-54.
- [21] Yoo D. H., Hrycaj P., Miranda P., et al. « A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study to Demonstrate Equivalence in Efficacy and Safety of CT-P13 Compared with Innovator Infliximab When Coadministered with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: The PLANETRA Study ». *Ann Rheum Dis* 2013;10:1613-20.
- [22] Jørgensen K. K., Olsen I. C., Goll G. L., et al. « Switching from Originator Infliximab to Biosimilar CT-P13 Compared with Maintained Treatment with Originator Infliximab (NOR-SWITCH): A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial ». *Lancet* 2017;10086:2304-16.

- [23] Goll G. L., Jørgensen K. K., Sexton J., et al. « Long-term Efficacy and Safety of Biosimilar Infliximab (CT-P13) after Switching from Originator Infliximab: Open-label Extension of the NOR-SWITCH Trial ». *J Intern Med* 2019;285(6):653-69.
- [24] Yoo D. H., Prodanovic N., Jaworski J., et al. « 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* 2017;76:355-63.
- [25] Glintborg B., Sørensen I. J., Loft A. G., et al. « A Nationwide Non-Medical Switch from Originator Infliximab to Biosimilar CT-P13 in 802 Patients with Inflammatory Arthritis: 1-Year Clinical Outcomes from the DANBIO Registry ». *Ann Rheum Dis* 2017;8:1426-31.
- [26] Scherlinger M., Germain V., Labadie C., et al. « Switching from Originator Infliximab to Biosimilar CT-P13 in Real-Life: The Weight of Patient Acceptance ». *Joint Bone Spine* 2018;85(5):561-567.
- [27] Vincent G., Scherlinger M., Barnette T., et al. « Long-Term Follow-up after Switching from Originator Infliximab to Its Biosimilar CT-P13: The Weight of Nocebo Effect ». *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print 2018.
- [28] Avouac J., Moltó A., Abitbol V., et al. « Systematic Switch from Innovator Infliximab to Biosimilar Infliximab in Inflammatory Chronic Diseases in Daily Clinical Practice: The Experience of Cochin University Hospital, Paris, France ». *Arthritis Rheum* 2018;5:741-48.
- [29] Waller J., Sullivan E., Piercy J., et al. « Assessing Physician and Patient Acceptance of Infliximab Biosimilars in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis across Germany ». *Patient Prefer Adherence* 2017;11:519-30.
- [30] Petit J., Antignac M., Poilverd R. M., et al. « How to reduce the nocebo effect when switching from originator infliximab to a biosimilar: positive results of a multidisciplinary team intervention ». *Eular* 2019;SAT0690.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la polyarthrite rhumatoïde

Atteinte articulaire = synovite clinique	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
Entre 1 et 3 petites articulations	2
Entre 4 et 10 petites articulations	3
Plus de 10 articulations (dont au moins 1 petite)	5

Facteurs Rhumatoïdes et Anticorps anti Peptides Cycliques Citrullinés (antiCCP)	
Négatifs	0
Au moins un positif à un taux faible (inférieur à 3 fois la normale)	2
Au moins un positif à un taux élevé (supérieur à 3 fois la normale)	3

VS et CRP	
Normales	0
VS et/ou CRP élevées	1

Évolution	
Moins de 6 semaines	0
6 semaines ou plus	1

Polyarthrite rhumatoïde définie si score supérieur ou égal à 6.

Critères de classification pour les SPA axiales

(chez les patients avec lombalgie \geq à 3 mois et âge au début < 45 ans)

\geq 1 signe de SPA *
+ sacro-iliite **

ou

HLA B 27 +
au moins deux autres
signes de SPA *

* Signes de spondylarthropathie :

Rachialgie inflammatoire

Arthrite

Enthésite

Uvéite

Dactylite

Psoriasis

Maladie de Crohn

Bonne réponse aux AINS

Histoire familiale de SPA

HLA-B27

CRP augmentée

n = 649 patients lombalgiques

▪ Sensibilité : 82,9 %

▪ Spécificité : 84,4 %

** Inflammation hautement compatible avec
une sacro-iliite à l'IRM ou une sacro-iliite
radiographique définie suivant les critères
de New York modifiés

Rudwaleit M. et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68:770-6; et 777-83

Critères ASAS Spondyloarthrite périphérique

Arthrite, Enthésite, ou Dactylite*

\geq 1 parmi :

- Uvéite
- Pso
- MICI
- Infection
- HLA-B27
- Sacro-iliite IRM

PLUS

\geq 2 parmi :

- Arthrite
- Enthésite
- Dactylite
- Lombalgie inflammatoire
- ATCD familiaux de SpA

OU

Sensibilité : 75 %

Spécificité : 82 %

*sujets de moins de 45 ans

Rudwaleit M; ARD 2011

Calcul de l'ASDAS^{1,2}

$$\text{ASDAS} = 0.121 \times \text{Douleur rachidien.} + 0.058 \times \text{Durée de la raideur matinale} + 0.110 \times \text{Eval. Globale patient} + 0.073 \times \text{Douleur /épanch. périph.} + 0.579 \times \text{Ln(CRP+1)}$$

Douleur rachidienne, PGA, Durée de raideur matinale, et douleur/épanch. périph. Sont tous évalués sur une échelle visuelle analogique (0–10 cm) ou sur une échelle numérique (0–10)

Douleur rachidienne :	BASDAI Question 2
Durée de raideur matinale :	BASDAI Question 6
Douleur/épanch. périph. :	BASDAI Question 3
Ln(CRP+1):	logarithmenéprien CRP (mg/l)+1

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CRP = C-réactive protéine

PGA = Patient's Global Assessment of disease activity

1. Lukas C et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24.

2. van der Heijde D et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1811-8.

Annexe 4 : Indice BASDAI

BASDAI

Bath Ankylosing Spondylitis
Disease Activity Index
in French language



Nom: _____

Date: _____

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 7 jours



❶ Où situeriez-vous votre degré global de fatigue?

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

Évaluation:
0-10 (voir échelle)

❷ Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante?

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

❸ Où situeriez-vous votre degré global de douleur / gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches?

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

❹ Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression?

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

❺ Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil?

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

❻ Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil?

0 1/2 1 1 1/2 2 heures ou plus
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

$\frac{❶+❷}{2}$

BASDAI =

$BASDAI = \left(❶ + ❷ + ❸ + ❹ + \frac{❺+❻}{2} \right) \div 5$

Ankylosing Spondylitis International Federation

World-wide network of societies of patients suffering from ankylosing spondylitis or related diseases

www.spondylitis-international.org

Annexe 5 : DAS 28

$$\text{DAS28 (VS)} = 0,56\sqrt{NAD} + 0,28NAG + 0,70 \ln(VS) + 0,014EVA.$$

$$\text{DAS 28 (CRP)} = 0,56\sqrt{NAD} + 0,28NAG + 0,36 \ln(CRP + 1) + 0,014EVA + 0,96.$$

NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses sur 28.

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées sur 28.

VS : Vitesse de Sédimentation (en mm).

CRP : C-Réactive Protéine.

EVA : Évaluation de l'Activité de la maladie par le patient (sur 100, en mm).

Activité de la Polyarthrite Rhumatoïde et DAS28 :

- Activité Forte si $\text{DAS28} \geq 5,1$.
- Activité Modérée si DAS28 entre 5,1 et 3,2.
- Activité Faible si DAS28 entre 3,2 et 2,6.
- Maladie Inactive si $\text{DAS28} \leq 2,6$.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

BRIER Romain

48 pages – 1 tableau – 13 figures – 5 annexes

Résumé :

Introduction : Le REMSIMA[®], anticorps monoclonal anti-TNF, est le premier traitement biosimilaire d'INFLIXIMAB dont le princeps est le REMICADE[®].

Objectifs : L'objectif principal était d'étudier en vie réelle, le taux de maintien à 12 mois du REMSIMA[®] chez les patients avec spondyloarthrite, rhumatisme psoriasique et polyarthrite rhumatoïde, naïfs d'INFLIXIMAB ou ayant switché du REMICADE[®] vers le REMSIMA[®]. Les objectifs secondaires étaient 1) d'évaluer le taux et les motifs de refus du switch, 2) de comparer les valeurs d'infliximabémie sous REMICADE[®] et REMSIMA[®].

Matériel et Méthode : Étude observationnelle, prospective, multicentrique, en vie réelle, comparant une cohorte de patients ayant switché du REMICADE[®] au REMSIMA[®], une cohorte de patients naïfs d'INFLIXIMAB et traités par REMSIMA[®] et une cohorte rétrospective de patients traités par REMICADE[®] en 2013-2014. Les données étaient recueillies à l'initiation du traitement et pendant 12 mois. Les données présentées concernent les patients du CHU de Tours ayant switché du REMICADE[®] au REMSIMA[®].

Résultats : Parmi les 67 patients à qui le switch a été proposé, 49 (73%) ont accepté, 18 (27%) ont refusé, principalement (9/18) par crainte d'une moins bonne efficacité du REMSIMA[®]. Les patients ayant refusé le switch étaient plus souvent des hommes, l'âge médian et le type de pathologie traitée n'étant pas différents entre les 2 groupes. Parmi les 49 patients ayant accepté le switch, 42 (85,7%) étaient toujours traités par REMSIMA[®] à 12 mois, 7 patients ayant souhaité reprendre le REMICADE[®], avec une perte d'efficacité chez 2. L'infliximabémie moyenne était de 9,13 µg/ml sous REMICADE[®] et de 8,71 µg/ml sous REMSIMA[®], les résultats étant similaires selon le type de pathologie traitée.

Conclusion : Le switch vers un biosimilaire d'INFLIXIMAB est accepté par ¾ des patients, le principal motif de refus étant la crainte d'une perte d'efficacité, et le maintien sous biosimilaire est de 85% à 12 mois. La concentration sérique d'infliximab est identique sous princeps et biosimilaire.

Mots clefs : REMSIMA[®], INFLIXIMAB, Biosimilaire, Maintien thérapeutique.

Jury :

Président du Jury : Professeur Hervé WATIER, *Immunologie, Faculté de Médecine – Tours*

Membres :

Professeur Gilles PAINAUD, *Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine – Tours*

Docteur Saloua MAMMOU, *Rhumatologie, PH, CHU – Tours*

Docteur Emmanuelle DERNIS, *Rhumatologie, PH, CH – Le Mans*

Directeur de thèse : Professeur Philippe GOUPILLE, *Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours*

Date de soutenance : Lundi 21 Octobre 2019