



**HAL**  
open science

## Switch de l'infiximal original pour le CT-P13 en vie réelle : le poids de l'acceptation du patient

Marc Scherlinger, Vincent Germain, Céline Labadie, Thomas Barnetche, Marie-Elise Truchetet, Bernard Bannwarth, Nadia Mehsen-Cetre, Christophe Richez, Thierry Schaeffer

### ► To cite this version:

Marc Scherlinger, Vincent Germain, Céline Labadie, Thomas Barnetche, Marie-Elise Truchetet, et al.. Switch de l'infiximal original pour le CT-P13 en vie réelle : le poids de l'acceptation du patient. Revue du Rhumatisme, 2019, 86, pp.262 - 268. 10.1016/j.rhum.2019.03.015 . hal-03485097

**HAL Id: hal-03485097**

**<https://hal.science/hal-03485097>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Switch de l'infiximal original pour le CT-P13 en vie réelle : le poids de l'acceptation du patient**

**Marc Scherlinger\*** <sup>a, b, c</sup>, **Vincent Germain\*** <sup>a, b</sup>, **Céline Labadie** <sup>a, b</sup>, **Thomas Barnetche** <sup>a</sup>,  
Marie-Elise Truchetet <sup>a, b, c</sup>, Bernard Bannwarth <sup>a, b</sup>, Nadia Mehseu-Cetre <sup>a</sup>, Christophe Richez <sup>a, b</sup>,  
<sup>c</sup>, Thierry Schaefferbeke <sup>a, b</sup>, pour la Fédération Hospitalo-universitaire ACRONIM

<sup>a</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de Rhumatologie, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

<sup>c</sup> CNRS-UMR 5164 *Immuno ConcEpT*, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

Pour la ACRONIM

\*Les auteurs ont contribué de manière égale au travail.

### **Auteur correspondant :**

Pr Thierry Schaefferbeke

Service de rhumatologie, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

E-mail : [thierry.schaefferbeke@chu-bordeaux.fr](mailto:thierry.schaefferbeke@chu-bordeaux.fr)

Téléphone : +033 5 56 79 55 56

Fax : +033 5 56 79 60 84

## Résumé

### Objectifs

Etudier l'acceptabilité et le taux de maintien de l'infliximab biosimilaire CT-P13 (Inflectra®) après switch à partir de l'infliximab original (IO) chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires.

### Méthodes

Il a été proposé à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), de spondylarthrite ankylosante (SA) ou de rhumatisme psoriasique (RhPso) contrôlés sous IO, un switch pour le CT-P13 en poursuivant le même schéma thérapeutique. Une cohorte prospective de patients naïfs d'infliximab débutant le CT-P13 et une cohorte historique de patients traités par IO ont été utilisées comme groupes témoins. L'objectif principal était d'étudier le taux de maintien du CT-P13. Les objectifs secondaires étaient l'étude de l'acceptabilité, des raisons d'échec du switch et de la tolérance.

### Résultats

Le switch a été proposé à 100 patients et accepté par 89 d'entre eux (63 SA, 12 RhPso et 14 PR). Après un suivi médian de 33 semaines, 72 % des patients étaient toujours traités par CT-P13. Ce taux de maintien était significativement plus faible que celui retrouvé dans les cohortes témoins historique et prospective : 88 % et 90 % respectivement ( $p = 0,0002$ ). Parmi les patients demandant un retour à l'IO, 13/25 (52 %) présentaient une activité clinique de leur maladie, un patient a présenté une maladie sérique et 11 (44 %) ne présentaient pas d'activité objective. Une analyse excluant ces 11 patients faisait disparaître la différence de taux de maintien entre les 3 cohortes ( $p = 0,453$ ). Après retour à l'IO, les patients sans activité clinique objective retrouvaient tous leur état antérieur.

### Conclusion

Le taux de maintien était significativement plus faible après le switch de l'IO vers le CT-P13 par rapport aux cohortes témoins. Cependant, cette différence disparaissait après exclusion des patients sans activité clinique objective, suggérant une réticence des patients pour le switch et une perception négative du biosimilaire.

### Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde ; Spondylarthrite ankylosante ; Spondyloarthrite ; Anti-TNF-alpha ; Biothérapie

# 1. Introduction

Le traitement des rhumatismes inflammatoires sévères a été révolutionné par les biothérapies, en premier lieu par les anti-TNF qui ont considérablement amélioré le pronostic et la qualité de vie des patients [1]. Cependant, les conséquences financières engendrées par l'utilisation des DMARDs biologiques originaux (boDMARDs) sont majeures, les coûts totaux de traitement étant multipliés par trois, principalement en raison du prix de ces molécules [2]. Ces considérations financières limitent l'utilisation des biothérapies dans les pays émergents et constituent une problématique majeure pour les assurances maladies des pays développés [3].

Les biosimilaires (bsDMARDs) offrent l'opportunité de réduire les coûts engendrés par le traitement des rhumatismes inflammatoires. Un modèle prédictif développé au sein de 4 pays européens s'intéressant à l'utilisation du biosimilaire de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) a permis d'estimer la réduction des coûts à des dizaines voire des centaines de millions d'euros [2].

En raison du nombre limité d'essais cliniques requis pour leur développement, peu d'informations sur les biosimilaires sont disponibles pour les cliniciens. De plus, ces essais cliniques comparent les biosimilaires aux biothérapies originales au moment de l'initiation du traitement. Le marché des biosimilaires en rhumatologie étant très récent, les données sur le switch à partir des boDMARDs restent pour l'instant limitées. Les biosimilaires sont néanmoins utilisés depuis de nombreuses années dans d'autres spécialités médicales avec de bons résultats, par exemple en hématologie avec les facteurs de croissance (époétine, filgrastim) [4] ou en endocrinologie avec l'hormone de croissance [5]. La plupart des médecins restent réticents à l'idée de changer un traitement efficace et bien toléré pour une nouvelle molécule encore mal connue, a fortiori pour raisons non médicales. Les différences entre biosimilaires et médicaments génériques ont été mises en avant dans un certain nombre d'articles [6], mais la confusion subsiste entre ces deux types de traitements tant pour les patients que pour les médecins. Étant donné la faible acceptabilité des génériques notamment en France, cette confusion représente une limite à l'utilisation des biosimilaires.

Nous avons mené une étude en vie réelle dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux en proposant systématiquement aux patients traités par infliximab original (IO) un switch pour le CT-P13 (Inflectra®). Les objectifs principaux de l'étude étaient : 1) étudier le taux de maintien du CT-P13 après le switch en conditions réelles d'utilisation ; 2) comparer ce taux de maintien avec celui obtenu dans une cohorte de patients naïfs d'infliximab débutant du CT-P13 et celui obtenu dans une cohorte historique de patients traités par IO.

## 2. Méthodes

### 2.1. Patients

Il était proposé aux patients suivis dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier de Bordeaux de participer à l'étude si : 1) ils présentaient une PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010 [7], ou une spondylarthrite ankylosante (SA) ou un rhumatisme psoriasique (RhPso) répondant aux critères ASAS 2009 [8] ; 2) ils étaient traités par infliximab en monothérapie ou en association avec des DMARDs synthétiques conventionnels (csDMARDs), sous traitement infliximab en continu depuis au moins 6 mois ; 3) leur maladie était considérée comme contrôlée par le praticien. Le switch n'était pas proposé aux patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique intestinale conformément aux recommandations de la Société Française de Gastro-entérologie au moment de l'étude [9]. Cette cohorte a été suivie de manière prospective de novembre 2015 à octobre 2016.

Deux cohortes témoins issues du même service ont été constituées : 1) une cohorte de patients naïfs d'infliximab débutant un traitement anti-TNF $\alpha$  par CT-P13 ; 2) une cohorte historique de patients traités par IO durant l'année 2013.

- **La cohorte témoin prospective constituée de patients naïfs d'infliximab et débutant un traitement par CT-P13** comprenait 29 patients parmi lesquels 24 (83 %) étaient atteints de spondyloarthrite (SpA) et 5 (17 %) de PR. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 1.

- **La cohorte témoin historique constituée de patients traités par IO en 2013** comprenait 82 patients parmi lesquels 64 (78 %) étaient atteints de SpA et 18 (22 %) de PR. Les autres caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

### 2.2. Intervention

Le médecin référent délivrait une information orale aux patients. Le contenu de cette information avait été discuté de manière extensive entre les différents praticiens préalablement à l'étude afin de fournir une information homogène aux patients. L'information délivrée abordait les données d'efficacité et de tolérance des biosimilaires. Les patients étaient informés avant l'initiation du biosimilaire qu'un retour à l'IO serait possible sur demande de leur part. Après avoir obtenu leur consentement oral, les patients étaient switchés pour CT-P13 sans modification du schéma thérapeutique (posologie et rythme des perfusions). Les traitements associés dont les csDMARDs n'étaient pas modifiés à l'inclusion.

## **2.3. Suivi**

Les scores d'activité clinique usuels étaient recueillis à chaque perfusion : DAS28-CRP pour la PR, BASDAI et ASDAS-CRP pour la SA et le RhPso. Les signes objectifs d'activité étaient définis chez les patients porteurs de PR par un DAS28-CRP  $\geq 3,2$  et au moins une synovite clinique [10]. Chez les patients porteurs de SA et RhPso, l'activité clinique était définie par un BASDAI et une évaluation globale du médecin (EGM)  $\geq 4$  conformément au consensus ASAS [11].

## **2.4. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de maintien du CT-P13 dans la cohorte switchée. Les critères de jugement secondaires étaient : 1) la comparaison des taux de maintien du CT-P13 dans la cohorte switchée par rapport à la cohorte historique et à la cohorte initiation du CT-P13 ; 2) l'acceptabilité du switch ; 3) les causes d'échec du switch ; et 4) les facteurs prédictifs de l'échec du switch.

## **2.5. Analyse statistique**

Les variables quantitatives, exprimées en moyenne avec déviation standard ou en médiane avec l'étendue, étaient comparées en utilisant un test de comparaison de Student bilatéral. Les variables qualitatives, exprimées en pourcentages, étaient comparées grâce à un test du Chi-2, ou un test exact de Fisher si les conditions le nécessitaient. Les courbes de taux de maintien réalisées selon la technique de Kaplan-Meier étaient comparées par un test du log-rank. L'analyse multivariée était réalisée en utilisant un test de régression logistique incluant toutes les variables associées au critère étudié avec une valeur de  $p < 0,15$  en analyse univariée. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

# **3. Résultats**

## **3.1. Caractéristiques de la population et acceptabilité du switch**

Parmi 100 patients traités par IO remplissant les critères d'inclusion, 89 (89 %) ont accepté le switch pour le CT-P13. Les caractéristiques des patients, de leurs pathologies et des traitements sont détaillées dans le tableau 1. Il n'y avait pas de différence entre les patients acceptant et les patients refusant le switch en termes d'âge, sexe, type de maladie, durée d'évolution de la maladie, nombre de perfusions antérieures d'infliximab ou traitement associé par csDMARDs (données non présentées).

Parmi les 89 patients ayant switché de l'IO vers le CT-P13, 57 % ( $n=51/89$ ) étaient de sexe masculin, âgés en moyenne de  $50,5 \pm 13,3$  ans. Soixante-quinze (84 %) patients avaient une SpA, dont 63 (84 %) atteinte axiale et 12 (16 %) RhPso. Les BASDAI et ASDAS-CRP moyens à l'inclusion étaient respectivement de  $2,03 (\pm 1,88)$  et  $1,38 (\pm 0,84)$ .

Quatorze patients (16 %) étaient atteints de PR dont 71 % positifs pour les ACPA, 86 % positifs pour les FR-IgM, et 79 % d'atteintes érosives. A l'inclusion, le DAS28-CRP moyen était de  $2,14 (\pm 0,89)$  et 79 % (11/14) des patients étaient en rémission selon les critères EULAR (DAS28-CRP  $< 2,4$ ).

Dans cette cohorte de 89 patients, l'infliximab était utilisé en première ligne de biothérapie chez 47 (53 %) patients. La dose médiane était de 5mg/kg par perfusion (étendue : 3 à 8mg/kg) et le nombre médian de perfusions d'infliximab avant le switch était de 39 (étendue : 3 à 123). La durée moyenne d'évolution du rhumatisme était de 16 ans ( $\pm 9,9$ ).

### **3.2. Taux de maintien du biosimilaire et causes d'échec du switch**

Après un suivi médian de 33 semaines (étendue : 6 à 50), 64 (72 %) patients étaient toujours traités par CT-P13 (figure 1). Les patients atteints de PR étaient plus souvent en échec après le switch pour CT-P13 avec 57 % d'échecs (8/14) contre 23 % d'échecs (17/75) chez les patients atteints de SpA ( $p = 0,02$ , test exact de Fisher). Chez les patients porteurs de SpA, la perte d'efficacité était mise en cause dans l'intégralité des 17 échecs. Neuf d'entre eux présentaient une aggravation clinique : 7 avaient un BASDAI et une EGM  $\geq 4/10$ , un patient a présenté une récurrence d'uvéite et un patient une poussée de psoriasis. Les 8 autres patients rapportaient un moins bon contrôle des symptômes sous biosimilaire sans aggravation du score de BASDAI, les amenant à solliciter un retour à l'IO.

Chez les patients porteurs de PR, une moindre efficacité du biosimilaire était mise en cause dans 7 des 8 échecs (87,5 %). Quatre (57 %) d'entre eux présentaient des signes objectifs d'activité (DAS28-CRP  $\geq 3,2$  avec au moins une articulation gonflée), alors que les 3 autres ont demandé un retour à l'IO en l'absence de signe clinique d'activité ou d'aggravation du DAS28-CRP.

Au total, 11 patients (12,5 %) ont demandé le retour à l'IO en l'absence d'aggravation des scores d'activité clinique.

Au cours d'une analyse multivariée exploratoire, aucun des critères étudiés (caractéristiques des patients et de leurs pathologies, schéma de traitement) n'était statistiquement associé à un plus grand risque d'échec après le switch (tableau 2).

### **3.3. Comparaison des taux de maintien entre les 3 groupes**

Les patients naïfs d'infliximab débutant le CT-P13 avaient un suivi médian de 30 semaines (étendue : 2 à 53). Les patients traités par IO dans la cohorte historique étaient suivis rétrospectivement pendant un an.

Les courbes de survie représentant le maintien des traitements dans chacune des trois cohortes sont montrées dans la figure 1a. Le taux d'échec était significativement plus important dans le groupe switché : 28 % (25/89) par rapport aux groupes témoins : 10 % (3/29) dans la population naïve d'infliximab et 12 % (10/82) dans la population rétrospective IO, après analyse par le test du log-rank ( $p = 0,0002$ ).

Cependant, 11 patients de la cohorte switchée (3 PR et 8 SpA, correspondant à 44 % des échecs et 12,5 % de la population totale de l'étude) ont demandé un retour à l'IO en l'absence d'activité clinique objective (définie par les scores d'activité, cf méthodes). En analysant les taux de maintien après exclusion des patients ne présentant pas d'activité clinique, la différence entre les groupes devenait non significative (test du log-rank  $p = 0,453$ , figure 1b).

### **3.4. Devenir après échec du switch**

Dans le groupe SpA, 17 patients ont présenté un échec du switch en raison d'un manque d'efficacité ; 15 d'entre eux sont repassés à l'IO et les 2 autres ont été traités par un autre anti-TNF. Cinq des 7 patients (71 %) avec aggravation de l'activité clinique et l'ensemble des 8 patients sans aggravation de l'activité clinique ayant demandé un retour à l'IO ont retrouvé leur état initial dès la première perfusion d'IO (figure 2). Un patient avec antécédent d'uvéite a présenté une récurrence d'uvéite, et un autre une poussée de psoriasis après le switch. L'évolution clinique a été favorable pour ces deux patients après retour à l'IO et traitements locaux, mais ils ont présenté dans les mois suivants une nouvelle récurrence malgré la poursuite de l'IO. Ces données suggèrent que ces poussées étaient liées à l'évolution naturelle de leur rhumatisme inflammatoire, et non à une moindre efficacité du biosimilaire.

Dans le groupe PR, la totalité des 7 patients en échec du switch par manque d'efficacité ont repris l'IO. Parmi ces 7 patients, 4 présentaient des signes objectifs d'activité. Deux d'entre eux ont récupéré leur état initial après retour à l'IO, les 2 autres ont nécessité le recours à une autre biothérapie en raison d'une inefficacité malgré la reprise de l'IO. Les 3 autres patients ne présentaient pas de signe objectif d'activité clinique et ont retrouvé leur état initial à la reprise de l'IO (figure 2).

Tous les patients sans aggravation objective de l'activité clinique ayant demandé une reprise de l'IO ont retrouvé leur état antérieur. Au total, 82 % (18/22) des patients étant retourné à l'IO après échec du switch par manque d'efficacité ont retrouvé leur état initial (figure 2).

### **3.5. Tolérance**

Des effets indésirables (EI) ont été recensés chez 9 patients, et ont été la cause de l'échec du switch chez un patient. Des réactions dans les suites de la perfusion (fièvre et sueurs) ont été décrites par 2 patients, des infections non sévères rapportées par 4 patients. Deux patients ont signalé des céphalées modérées après les perfusions.

Une réaction de type maladie sérique sans critère de gravité a été développée par un patient atteint de PR après la troisième perfusion de CT-P13, avec récurrence après retour à l'IO. L'infliximab a donc été définitivement arrêté chez ce patient, et un autre traitement anti-TNF $\alpha$  débuté avec un bon résultat.

## 4. Discussion

Dans notre cohorte de patients suivis pour une PR ou une SpA contrôlées sous traitement par IO, le taux de maintien après switch pour le CT-P13 était de 72 % après un suivi médian de 33 semaines. Ce taux était significativement plus faible que celui retrouvé dans nos deux populations témoins (une cohorte de patients naïfs d'infliximab débutant du CT-P13 et une cohorte historique traitée par IO). Bien que l'acceptabilité du CT-P13 ait été initialement excellente avec 89 % de patients acceptant le switch, près de la moitié (44 %) des patients demandant un retour à l'IO avait une perception négative du biosimilaire, sans aggravation des scores d'activité clinique de leur maladie. Après exclusion des patients sans activité clinique objective, les différences entre la population switchée et les cohortes témoins disparaissaient (log-rank,  $p = 0,452$ ). Cette discordance suggère une réticence de certains patients pour le switch, malgré l'acceptation initiale.

Sur un total de 100 patients auxquels le switch a été proposé, 89 ont accepté parmi lesquels 13 ont été en échec en raison d'une activité clinique objective, 11 en raison d'une recrudescence douloureuse sans anomalie objective et un patient suite à un EI. À la fin de l'étude, 64 % des patients étaient donc toujours traités efficacement par CT-P13, avec un gain économique net de 3600€ par patient et par an pour le système de santé français (sur la base de 5mg/kg/8 semaines pour un patient de 70kg, voir Annexe A, Document S1 pour les détails du calcul)[voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article].

La bioéquivalence a été admise par les autorités de santé sur la base de deux études s'intéressant à l'équivalence bioclinique chez des patients porteurs de PR dans PLANETRA [12] et à l'équivalence pharmacocinétique chez des patients porteurs de SA dans PLANETAS [13]. Ces deux essais contrôlés randomisés en double aveugle ont montré une tolérance et une efficacité similaires du CT-P13 par rapport à l'IO chez des patients naïfs d'infliximab après 30 semaines de traitement. Dans des études d'extension de PLANETRA [14] et de PLANETAS [15], les patients recevant l'IO étaient ensuite switchés pour le CT-P13 à la semaine 52 et comparés au groupe recevant le CT-P13 depuis l'inclusion. Après une année supplémentaire de suivi, il n'y avait pas de différence en termes d'efficacité, de tolérance et de développement d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies : ADAb). Suite à ces deux études, la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (Agence européenne des médicaments) ont validé l'utilisation du CT-P13 et l'extrapolation à toutes les indications de l'IO.

Des données supplémentaires sont requises pour permettre l'appropriation du CT-P13 par les patients et les rhumatologues dans la pratique courante. À cet égard, deux études institutionnelles ont été récemment publiées. Via le registre danois DANBIO, des données ont été tirées de 802 patients atteints de rhumatismes inflammatoires traités par IO et switchés pour raison non médicale [16]. Tous les patients recevant l'IO étaient systématiquement switchés, les autorités danoises achetant exclusivement le biosimilaire de l'infliximab et rendant par conséquent l'IO indisponible. Pour chaque patient, l'activité clinique était comparée 3 mois avant le switch, au moment du switch et 3 mois après. L'activité clinique et le nombre de poussées étaient équivalents durant les deux intervalles. Le taux de maintien du biosimilaire était observé durant l'année suivant le switch. Le biosimilaire était arrêté chez 15 % des patients pour perte d'efficacité ou EI ; ce taux était similaire au taux de maintien de l'IO observé dans DANBIO durant l'année précédant le switch. Afin d'appréhender le risque d'immunisation, la concentration résiduelle d'infliximab et les ADAb étaient dosés chez 231 patients (parmi lesquels 125 patients porteurs de PR) avant le switch, à 3 mois et à 6 mois. Aucune différence n'a été mise en évidence pour les taux d'ADAb à chaque dosage et la concentration plasmatique d'infliximab était similaire pour la grande majorité des patients.

L'étude NOR-SWITCH conduite en Norvège a été la première étude de phase IV de non-infériorité en double aveugle [17]. Au total, 481 patients atteints de rhumatismes inflammatoires ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été randomisés pour continuer l'IO ou pour switcher vers le CT-P13. Après un suivi de 52 semaines, la non-infériorité du CT-P13 par rapport à l'IO a pu être démontrée (avec une marge de 15 %). Cette étude confirme également la tolérance identique du biosimilaire par rapport à l'IO. Le design de NOR-SWITCH est sans doute le plus adapté pour comparer objectivement un biosimilaire à sa molécule originale, mais cette étude reste éloignée de la pratique courante en raison de la sélection des patients et de la méthode en aveugle pour les traitements reçus.

Notre étude reproduit bien mieux la pratique clinique dans les pays où les traitements originaux et les biosimilaires sont tout deux disponibles. Le patient était informé de la volonté du médecin de modifier son

traitement pour raison non médicale. Il devait donner son consentement oral pour participer à l'étude, après avoir reçu une information explicite sur la bio-équivalence entre le CT-P13 et l'IO. Le patient était informé de la possibilité de retour à l'IO s'il considérait que l'efficacité ou la tolérance du biosimilaire n'était pas équivalente à celle de l'IO. L'acceptabilité du CT-P13 constituait une problématique majeure dans notre étude et le taux de maintien (notre critère d'évaluation principal) reflétait l'efficacité, la tolérance mais également l'acceptabilité du biosimilaire. À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant les taux d'acceptation des biosimilaires en rhumatologie. Dans notre étude, malgré le fait que les patients étaient traités depuis de nombreuses années par IO avec un excellent résultat, le principe du switch pour raison non médicale était initialement accepté dans presque 90 % des cas. Si l'information donnée lors de la proposition du switch est primordiale, beaucoup d'autres facteurs entrent en compte, notamment les craintes et croyances, et la perception négative des génériques. Après le switch pour le CT-P13 et surtout au décours des deux premières perfusions (courbes de survie figure 1), une impression subjective de perte d'efficacité du traitement a mené onze patients (12,5 % des patients ayant initialement accepté le switch) à demander un retour à l'IO, et ce malgré l'absence de variation des scores d'activité de la maladie. L'information donnée sur les biosimilaires est un sujet fondamental pour les médecins, les autorités de santé et les compagnies pharmaceutiques, puisqu'il s'agit d'un point clé pouvant permettre d'améliorer l'acceptabilité du switch pour « raison non médicale », expression employée pour éviter le terme de « raison économique ». Enfin, notons que l'intégralité de ces patients retrouvait l'efficacité antérieure après le retour à l'IO, information pertinente à donner au patient lors du switch.

Outre la question de l'acceptabilité, notre étude fournit des résultats d'efficacité et de tolérance similaires à ceux observés dans DANBIO et NOR-SWITCH. En s'intéressant aux échecs liés à l'aggravation des scores d'activité clinique et aux EI, aucune différence significative n'était observée pour les taux de maintien des traitements entre la population switchée, la cohorte de patients naïfs d'infliximab et la cohorte historique. Au niveau de la tolérance, un seul patient a été contraint d'arrêter le CT-P13 en raison d'un EI : une réaction de type maladie sérique non grave [18]. Les autres EI étaient modérés et ne justifiaient pas l'arrêt du traitement ou le retour à l'IO. Concernant l'immunogénicité, il a été suggéré que le switch pour un biosimilaire pouvait favoriser le risque d'immunisation [19]. L'immunogénicité n'était pas analysée dans notre étude. Cette question a été étudiée dans DANBIO et NOR-SWITCH, études dans lesquelles la production d'ADAb était la même sous IO et CT-P13 [16-17]. De plus, deux études ont montré une réactivité croisée des ADAb entre IO et biosimilaire de l'infliximab [20-21]. La plupart de nos patients (82 %) retournant à l'IO retrouvaient une bonne efficacité, suggérant donc que la répétition des switches ne favorise pas l'immunisation.

Les brevets de plusieurs DMARDs biologiques touchant à leur fin, l'offre des biosimilaires augmente rapidement et il est important d'accumuler les expériences en vie réelle sur le switch d'une biothérapie vers son biosimilaire pour raisons économiques. À cet égard, les données rassurantes de notre travail sur l'efficacité et la tolérance du switch de l'IO pour le CT-P13 s'ajoutent à celles de DANBIO et NOR-SWITCH. L'originalité de notre étude repose sur la mise en évidence du rôle majeur de l'acceptabilité du biosimilaire dans l'efficacité du switch et sur l'importance de l'information donnée aux patients.

**Remerciements :** aucun.

**Financement :** aucun financement à déclarer.

**Conflits d'intérêts :** TS a reçu des honoraires en tant que consultant de : Amgen, AbbVie, BMS, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche Chugai, UCB.

CR a reçu des honoraires en tant que consultant de : Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Roche, UCB.

BB a reçu des honoraires en tant que consultant de : Pfizer & Lilly ; il a bénéficié d'un soutien de MSD pour assister à un congrès scientifique.

TS & CR ont reçu une bourse de recherche de Pfizer (non liée à ce travail).

Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## **Annexe A. Matériel complémentaire**

Du matériel complémentaire (Document S1) accompagnant cet article est disponible sur ...



## Références :

- [1] Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:vi28–36.
- [2] Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, Kim H, Kim SY, Cho YY, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:43–52.
- [3] Misra DP, Agarwal V, Sharma A, Wakhlu A, Negi VS. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: a utopia beyond patients in low/middle income countries? *Ann Rheum Dis* 2017:annrheumdis – 2017–211446.
- [4] D'Amore C, Da Cas R, Rossi M, Traversa G. Switching Between Epoetins: A Practice in Support of Biosimilar Use. *Biodrugs* 2016;30:27–32.
- [5] Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, Järholm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther* 2013;3:35–43.
- [6] Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120:5111–7.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
- [8] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
- [9] SNFGE, GETAID, CREGG. Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE): information sur les infliximab biosimilaires 2015.  
<http://www.snfge.org/actualite/information-sur-les-infliximab-biosimilaires>.
- [10] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
- [11] Braun J. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.
- [12] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, 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;72:1613–20.
- [13] Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, 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;72:1605–12.
- [14] Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, 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* 2016:annrheumdis – 2015–208786.
- [15] Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, 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* 2016:annrheumdis – 2015–208783.

- [16] Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, 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;annrheumdis – 2016–210742.
- [17] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, 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. *The Lancet* 2017.
- [18] Scherlinger M, Schaefferbeke T, Truchetet M-E. Serum sickness-like disease after switching to biosimilar infliximab. *Rheumatology* 2017.
- [19] Wadhwa M, Thorpe R. The challenges of immunogenicity in developing biosimilar products. *IDrugs Investig Drugs J* 2009;12:440–4.
- [20] Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz del Agua A, Pascual-Salcedo D, Martínez-Feito A, Jurado T, et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1693–6.
- [21] Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut* 2016;65:1132–8.

Légendes :

- figure 1 : courbes de Kaplan-Meier représentant les taux de maintien du CT-P13 dans les trois cohortes.
  - (A) : taux de maintien dans l'ensemble de la population pour chaque cohorte.
  - (B) : taux de maintien après exclusion des patients sans activité clinique objective.

IFX, infliximab

- figure 2 : diagramme de flux décrivant les causes d'échec du switch et le devenir des patients après échec.  
IFX, infliximab ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; SpA, spondyloarthrite

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients, de leur pathologie et des traitements dans les 3 cohortes étudiées.**

Caractéristiques à l'inclusion	Cohorte switchée (n = 89)	Cohorte naïve d'infliximab (n = 29)	Cohorte historique (n = 82)
<b>Patients</b>			
Age, Années, moyenne (D.S.)	50,5 (13,3)	46,1 (11,0)	50,7 (12,3)
Sexe masculin	51 (57%)	14 (48%)	36 (44%)
<b>Pathologies</b>			
Spondyloarthrite	75 (84%)	24 (83%)	64 (78%)
Sous-type			
Spondyloarthrite axiale	63 (84%)	18 (75%)	44 (69%)
Rhumatisme psoriasique	12 (16%)	6 (25%)	20 (31%)
Antécédent d'uvéite	23 (31%)	4 (17%)	20 (31%)
Typage HLA disponible	62 (83%)	19 (79%)	51 (80%)
B27 positif	49 (79%)	10 (53%)	33 (65%)
Données radiographiques (RX or IRM)	60 (80%)	28 (97%)	51 (80%)
Atteinte radiographique	52 (87%)	20 (71%)	44 (86%)
csDMARD associé	42 (56%)	14 (58%)	31 (48%)
Methotrexate	39 (93%)	12 (86%)	28 (90%)
Dose, mg, médiane(étendue)	10 (5-20)	10 (10-15)	10 (5-20)
Leflunomide	3 (7%)	0	1 (3%)
Dose, mg, mediane(étendue)	20 (20-20)	NA	20 (20-20)
Salazopyrine	0	2 (14%)	3 (9%)
Dose, mg, (étendue)	NA	2 (2-2)	2000 (500-2000)
Polyarthrite rhumatoïde	14 (16%)	5 (17%)	18 (22%)
Facteur rhumatoïde	12 (86%)	4 (80%)	13 (72%)
ACPA	10 (71%)	4 (80%)	12 (67%)
Atteinte érosive	11 (79%)	2 (40%)	11 (61%)
csDMARD associé	13 (93%)	3 (60%)	17 (94%)
Methotrexate	13 (93%)	3 (60%)	14 (78%)
Dose, mg, médiane(étendue)	10 (7,5-20)	15 (10-15)	12,5 (7,5-20)
<b>Traitements</b>			
Nombre de lignes de biothérapie, médiane (étendue)	1 (1-4)	2 (1-7)	1 (1-4)
Durée de la maladie, années, moyenne (D.S.)	16,0 (9,9)	7,7 (7,4)	13,1 (11,7)
Dose d'infliximab, mg/kg, mediane (étendue)	5 (3-8)	5 (3-5)	5 (3-5)
Rythme perfusions d'infliximab, mediane (étendue)	7 (6-12)	8 (6-8)	8 (5-11)
Nombre de perfusions antérieures d'infliximab à l'inclusion, médiane (étendue)	39 (3-123)	NA	9 (1-92)
<b>Scores d'activité</b>			
Spondyloarthrite			
BASDAI, moyenne (D.S.)	2,03 (1,88)	5,21 (1,28)	3,11 (2,07)

ASDAS-CRP, moyenne (D.S.)	1,38 (0,84)	3,20 (0,47)	1,79 (1,06)
Polyarthrite rhumatoïde			
DAS28-CRP, moyenne (D.S.)	2,14 (0,89)	4,62 (0,89)	3,68 (1,82)
Rémission (DAS28-CRP < 2,4)	11 (79%)	0 (0%)	5 (28%)

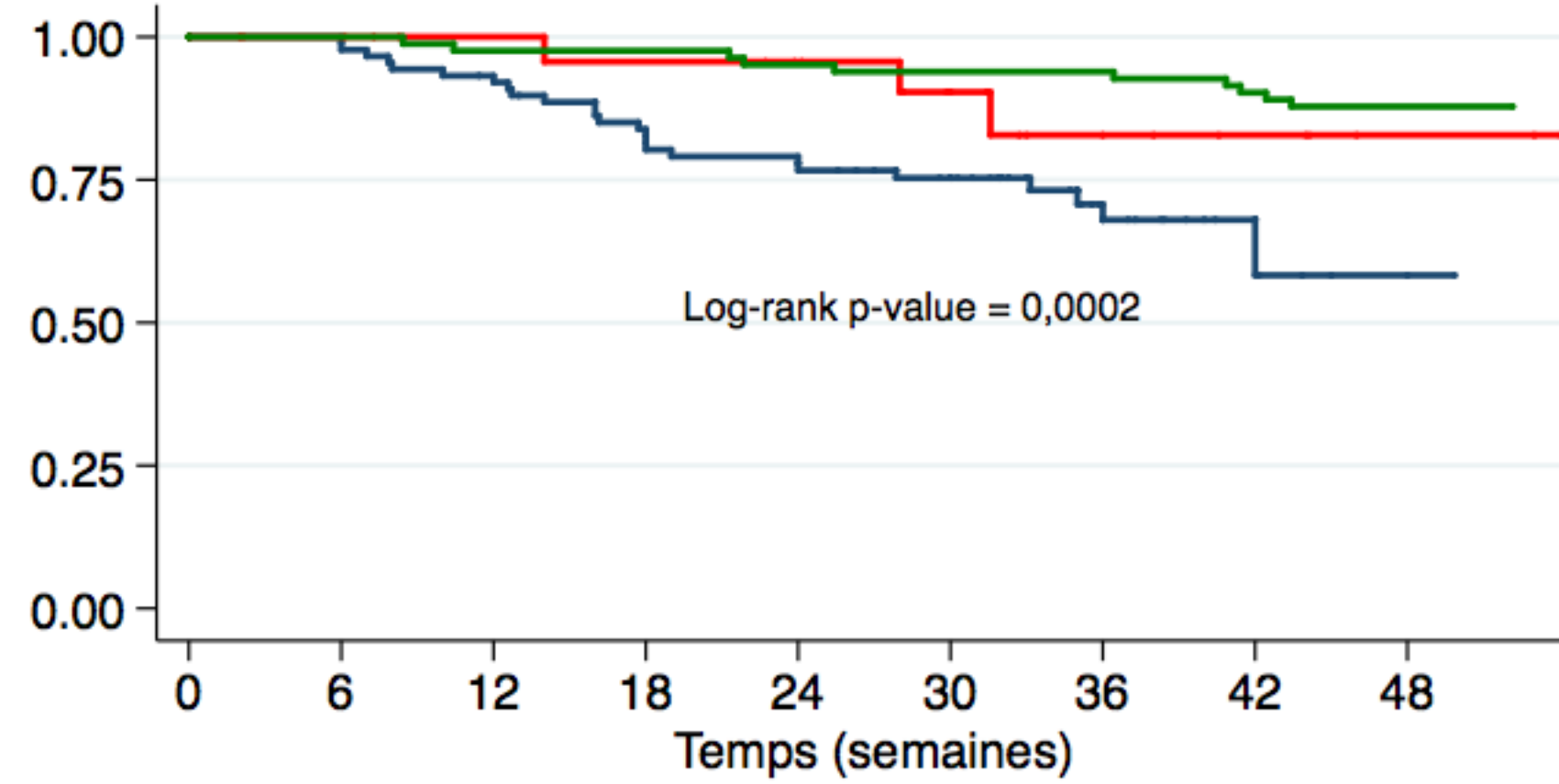
**Tableau 2 : analyse de l'association entre l'échec du switch et les caractéristiques des patients à l'inclusion.**

<b>Caractéristiques des patients</b>	Réussite du switch (n = 64)	Echec du switch (n = 25)	Analyse univariée p-value	Analyse multivariée p-value
<b>Patients</b>				
Age	49,3 (1,65)	53,5 (2,64)	NS	
Sexe masculin	63%	44%	0,11	0,255
<b>Pathologie</b>				
Durée de la maladie, moyenne (D.S.)	15,1 (1,10)	18 (2,46)	NS	
Type de rhumatisme			0,02	0,061
Polyarthrite rhumatoïde	6	8		
Spondyloarthrite	58	17		
<b>Traitement</b>				
Nombre lignes biothérapie, moyenne (D.S.)	1,8 (0,11)	1,8 (0,22)	NS	
Rythme perfusions d'infliximab, moyenne (D.S.)	7,6 (0,23)	7,4 (0,25)	NS	
Dose d'infliximab, mg/kg, moyenne (D.S.)	4,6 (0,16)	4,2 (0,20)	NS	
Nombre de perfusions antérieures d'infliximab, moyenne (D.S.)	44,7 (3,29)	54,6 (7,48)	0,10	0,053
csDMARD associé (Méthotrexate)	59%	68%	NS	
Dose, mg, moyenne (D.S.)	12,8 (0,84)	10,8 (1,29)	NS	

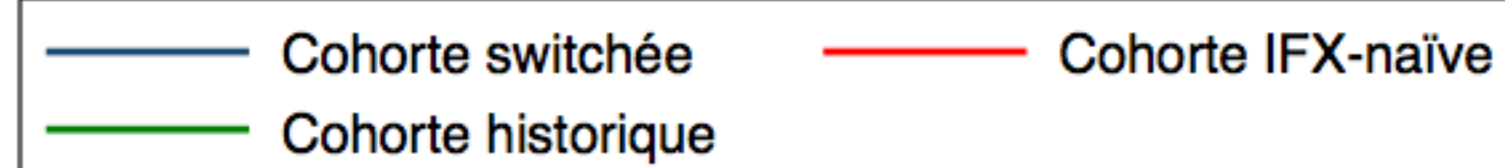
csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug ; NS : non significatif ; D.S. : déviation standard

**A**

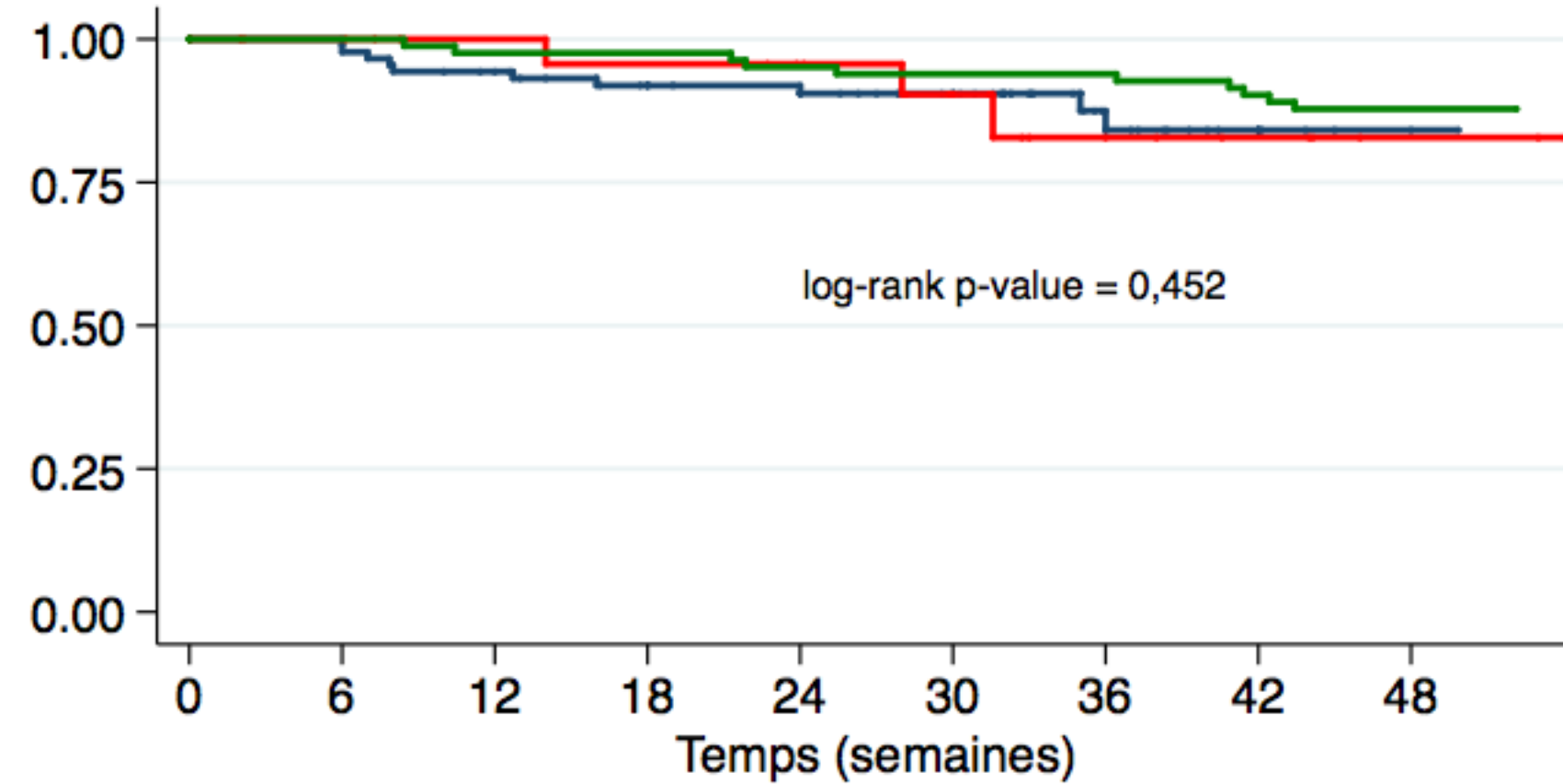
### Taux de maintien de l'Infliximab



Nombre à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Cohorte switchée	89	89	80	69	64	54	25	11	1
Cohorte IFX-naïve	29	26	23	22	19	15	9	5	2
Cohorte historique	82	82	80	80	78	77	77	74	72

**B**

### Taux de maintien de l'Infliximab



Nombre à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Cohorte switchée	89	89	80	69	64	54	25	11	1
Cohorte IFX-naïve	29	26	23	22	19	15	9	5	2
Cohorte historique	82	82	80	80	78	77	77	74	72

