



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du maintien d'efficacité du tocilizumab lors de son passage
de la voie d'administration intraveineuse à la forme sous-cutanée dans
la polyarthrite rhumatoïde**

Etude RoSwitch

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2018 à 18h00
au Pôle Recherche
Par Jean DARLOY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Monsieur le Docteur Guy BAUDENS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas SEGAUD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anti-CCP	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
bDMARDs	<i>Biological disease-modifying antirheumatic drugs</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
csDMARDs	<i>Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>
DAS28	<i>Disease activity score 28</i>
DS	Déviation standard
FR	Facteur rhumatoïde
HDA	<i>High disease activity</i>
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
IL-6	Interleukine-6
IPTW	<i>Inverse probability of treatment weight</i>
IV	Intraveineuse
LDA	<i>Low disease activity</i>
MDA	<i>Moderate disease activity</i>
MTX	Méthotrexate
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RIC	Rhumatismes inflammatoires chroniques
SC	Sous-cutanée
TCZ	Tocilizumab
VS	Vitesse de sédimentation

Table des matières

1. RESUME	1
2. INTRODUCTION	3
A. GENERALITES.....	3
B. TOCILIZUMAB	4
C. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	5
D. OBJECTIFS.....	6
3. METHODES	7
A. PATIENTS.....	7
B. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	8
C. EVALUATION DES PATIENTS.....	9
D. ANALYSES STATISTIQUES	10
E. ÉTHIQUE ET CONSENTEMENT DES PATIENTS.....	11
4. RESULTATS	12
A. POPULATIONS ETUDIEES ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	12
B. MAINTIEN D'EFFICACITE.....	15
C. MAINTENANCE THERAPEUTIQUE.....	19
D. TOLERANCE.....	21
E. FACTEURS PREDICTIFS DU SWITCH	22
F. QUESTIONNAIRE.....	24
5. DISCUSSION	26
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	31
7. ANNEXES	34

1. Résumé

Introduction : L'étude SUMMACTA a montré que la forme sous-cutanée (SC) du tocilizumab (TCZ) était non-inférieure à la voie intraveineuse (IV) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Toutefois, l'étude du passage de la voie IV à la forme SC du TCZ n'a pas été réalisée à ce jour en vraie vie sur le long terme et dans une large cohorte de patients présentant une PR. L'objectif principal était d'évaluer en vraie vie le maintien d'efficacité du TCZ SC 6 mois après le passage de la voie IV à la forme SC chez les patients présentant une PR. Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des patients et de la maladie, d'évaluer l'efficacité du traitement à 12 mois, d'analyser la maintenance thérapeutique à 6 et 12 mois, et enfin d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs du switch.

Méthodes : Nous avons analysé tous les patients du dossier médical partagé électronique du réseau RIC Nord de France traités par TCZ IV ou SC entre le 30 avril 2015 et le 15 janvier 2016. Le critère primaire était la proportion de patients restant dans leur catégorie d'activité DAS28-VS rémission/LDA ou passant dans une catégorie inférieure à 6 mois. Dans l'analyse principale, l'arrêt définitif du traitement avant 6 mois a été considéré comme un échec. Etant donné qu'il s'agissait d'une étude en vraie vie, et que le switch était la conséquence d'une décision partagée entre le patient et le rhumatologue, sans randomisation, un score de propension a été utilisé afin d'équilibrer les groupes Switch et No-Switch selon les caractéristiques à l'inclusion.

Résultats : Le maintien dans la catégorie DAS28-VS rémission/LDA ou l'amélioration de la catégorie DAS28-VS initiale à 6 mois ont été retrouvés chez 203 des 285 patients avec une évaluation pour le critère primaire (71%, IC 95% [66%-76%]) sans différence apparente entre les groupes (73%, IC 95% [63%-82%] pour le groupe Switch *versus* 70%, IC 95% [63%-77%] pour le groupe No-Switch). L'efficacité était également maintenue à 12 mois. Les taux de maintenance thérapeutique à 12 mois dans les groupes Switch et No-

Switch étaient respectivement de 85% (IC 95% [76%-91%]) et de 92% (IC 95% [87%-95%]), sans différence significative ($p=0,555$). Aucun facteur clinique n'était associé au switch chez les patients en rémission/LDA à l'inclusion.

Conclusion : L'étude RoSwitch a montré le maintien d'efficacité du TCZ chez des patients présentant une PR passant de la voie IV à la forme SC.

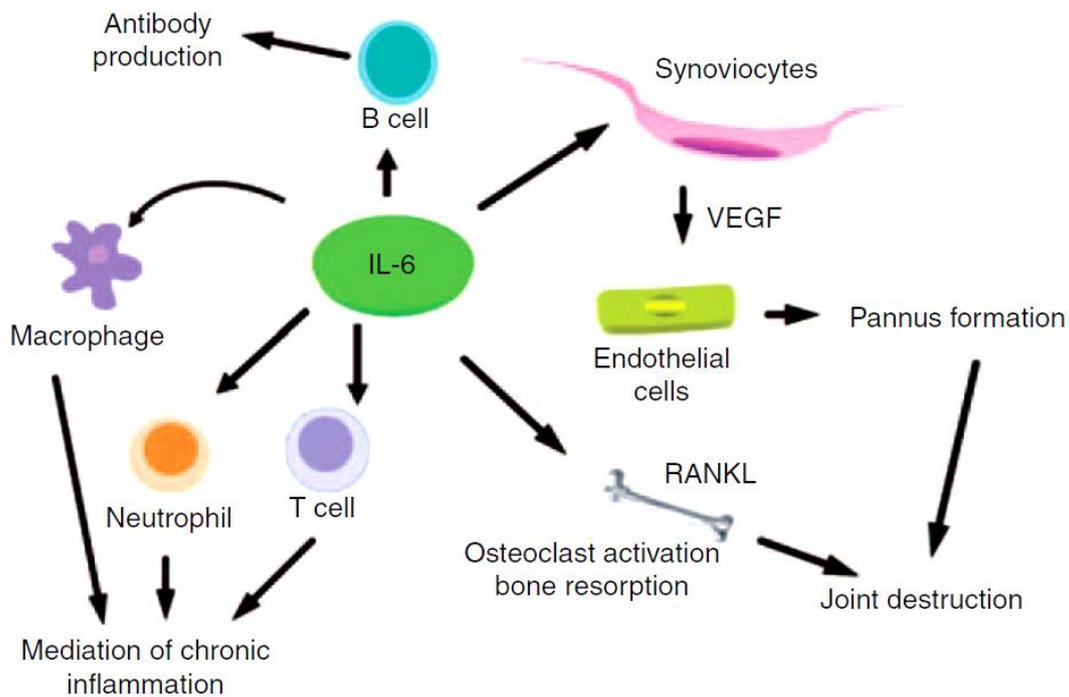
2. Introduction

a. Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie plurifactorielle d'étiologie inconnue. Touchant 0,3 à 0,5% de la population française [1], il s'agit du plus sévère et du plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Elle peut survenir à tout âge et dans les deux sexes, avec un pic de fréquence chez la femme entre 40 et 60 ans.

Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire de la membrane synoviale aboutissant à la constitution d'un pannus synovial, et la destruction articulaire progressive qui en résulte n'est pas sans conséquence, avec une évolution potentielle vers un handicap fonctionnel pouvant mener à l'interruption définitive de l'activité professionnelle. De plus, non traitée, la PR peut avoir un retentissement sur l'espérance de vie, essentiellement dû à une augmentation du risque cardiovasculaire lié à l'inflammation [2]. Cette pathologie a donc des conséquences médico-économiques majeures [3].

Bien que l'origine de la PR soit toujours inconnue, le rôle des cytokines dans la pathogénie de la maladie est établi. L'interleukine-6 (IL-6), dont la concentration dans le sérum et le liquide synovial est particulièrement élevée chez les malades atteints de PR, participe aux réactions inflammatoires [4]. Cette cytokine pro-inflammatoire agit sur de multiples cibles cellulaires par le biais de récepteurs membranaires ou solubles, et est impliquée dans les différentes phases de développement de la maladie (Figure 1).

Figure 1. Cibles de l'IL-6 au cours de la PR [4].

b. Tocilizumab

Depuis 2009 en France, l'arsenal thérapeutique de la PR s'est étoffé avec l'émergence d'un nouveau biomédicament, le tocilizumab (TCZ), commercialisé sous le nom de RoActemra®, qui est le premier anticorps monoclonal humanisé inhibant de manière spécifique les récepteurs membranaires et solubles de l'IL-6.

Ce traitement a dans un premier temps, à partir de l'année 2009, été administrable uniquement par voie intraveineuse (IV), puis dans un second temps par voie sous-cutanée (SC). Le TCZ SC a quant à lui obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la PR en Europe le 23 avril 2014, et reçu un avis positif de la Commission de la Transparence le 23 juillet 2014. La forme SC de RoActemra® a été mise à disposition dans les pharmacies de ville au premier trimestre 2015.

Au total, le développement de RoActemra® a inclus sept larges études cliniques internationales de phase III, conduites en double aveugle et chez des patients atteints de PR active modérée à sévère à différents stades d'évolution [5-11], dont deux permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la forme SC [10,11].

L'étude d'AMM de phase III SUMMACTA [11] a montré que TCZ SC était non-inférieur au TCZ IV à 24 semaines en termes d'efficacité chez des patients atteints de PR active modérée à sévère, insuffisants répondeurs aux traitements de fond conventionnels synthétiques et/ou biologiques. A 24 semaines, les patients étaient de nouveau randomisés pour poursuivre le traitement TCZ initial ou passer à l'autre forme. A 49 semaines, les patients qui étaient passés d'une voie d'administration à l'autre avaient une efficacité et une tolérance comparables à ceux n'ayant pas changé [12].

Des données d'efficacité du switch IV-SC ont également été montrées dans l'étude MUSASHI [13,14]. Cette étude japonaise de phase III, randomisée, en double aveugle, a démontré la non-infériorité du TCZ SC en monothérapie par rapport au TCZ IV en monothérapie.

c. Justification de l'étude

Toutefois, l'étude du passage de la voie d'administration IV à la formulation SC du TCZ n'a pas été réalisée à ce jour en vraie vie sur le long terme et dans une large cohorte de patients présentant une PR. Dans ce contexte, cette analyse de base de données a été conduite dans le but d'améliorer les connaissances en ce qui concerne l'utilisation en pratique courante du TCZ chez les patients souffrant de PR.

d. Objectifs

Objectif primaire

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vraie vie le maintien d'efficacité du TCZ SC 6 mois après le passage de la voie d'administration IV à la formulation SC (= switch) chez les patients présentant une PR.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des patients et de la maladie, d'évaluer l'efficacité du traitement 12 mois après le switch, d'analyser la maintenance thérapeutique à 6 et 12 mois, et enfin d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs du switch.

3. Méthodes

a. Patients

RoSwitch était une étude sur 1 an, de phase IV, non interventionnelle, ambispective, multicentrique, reposant sur les données du réseau RIC Nord de France. Ce réseau de rhumatologues libéraux et hospitaliers a développé un dossier médical partagé électronique destiné à assurer un suivi des patients atteints de RIC. Ce dossier médical partagé permet de faciliter l'échange d'information entre les différents praticiens et donc le parcours des patients entre la ville et l'hôpital. Initialement déployé dans plusieurs villes de la Région Hauts-de-France (Lille, Amiens, Béthune, Douai, Valenciennes, ...), il s'étend désormais à d'autres villes comme Reims ou encore Poitiers. La base de données du réseau RIC Nord de France permet donc d'avoir accès aux informations concernant le suivi médical courant de plusieurs milliers de patients pendant une durée conséquente. La présente analyse de base de données a été effectuée sur une sous-population provenant du réseau RIC Nord de France. Après avoir donné leur consentement éclairé, nous avons inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans traités par TCZ IV ou SC entre le 30 avril 2015 (premier jour de disponibilité en pharmacie du TCZ SC en France) et le 15 janvier 2016.

Initialement, nous avons défini deux populations d'analyse :

- la Population Principale, dans laquelle les patients ayant une durée de traitement par TCZ IV inférieure à 3 mois, les patients sans DAS28 disponible avant ou à l'inclusion et les patients sans DAS28 disponible dans les 3 mois avant ou à l'inclusion ont été exclus ;
- la Population Stable, qui comprenait les patients de la Population Principale, excluant ceux avec seulement 1 DAS28 disponible dans les 3 mois avant ou à l'inclusion et ceux avec 2 DAS28 dans les 3 mois avant ou à l'inclusion dans des catégories d'activité différentes.

En parallèle, deux groupes ont été définis, sur la base d'une décision partagée entre les patients et leurs rhumatologues, en fonction de la voie d'administration choisie :

- le groupe Switch, comprenant les patients étant passés de la voie d'administration IV à la formulation SC du TCZ ;
- le groupe No-Switch, comprenant les patients étant restés à la forme IV du TCZ.

Pour les patients du groupe Switch, la date d'inclusion correspondait à la date du changement de voie d'administration entre le 30 avril 2015 et le 15 janvier 2016. Pour les patients du groupe No-Switch, la date d'inclusion correspondait à la date de la première perfusion pendant la même période.

b. Critère de jugement principal

A l'inclusion et à 6 mois, le DAS28-VS a été extrait de la base de données et les patients ont été classés par catégories d'activité de la manière suivante :

- $\text{DAS28-VS} \leq 2,6$: rémission ;
- $2,6 < \text{DAS28-VS} \leq 3,2$: *low disease activity* (LDA) ;
- $3,2 < \text{DAS28-VS} \leq 5,1$: *moderate disease activity* (MDA) ;
- $\text{DAS28-VS} > 5,1$: *high disease activity* (HDA).

Le critère primaire était la proportion de patients restant dans leur catégorie d'activité DAS28-VS rémission/LDA ou passant dans une catégorie inférieure à 6 mois.

L'arrêt définitif du traitement avant 6 mois a été considéré comme un échec.

c. Evaluation des patients

A l'inclusion, les variables suivantes ont été collectées :

- données sociodémographiques et statut tabagique : genre, âge, poids, taille, tabagisme ;
- histoire personnelle de la PR : date du diagnostic, séropositivité (facteur rhumatoïde [FR], anticorps anti-peptides cycliques citrullinés [anti-CCP]), caractère érosif du rhumatisme, nodules rhumatoïdes ;
- traitements antérieurs de la PR : *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* (csDMARDs), *biological disease-modifying antirheumatic drugs* (bDMARDs) ;
- données cliniques et biologiques en lien avec la PR : nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, appréciation globale du médecin et du patient de l'activité de la maladie sur une échelle visuelle analogique de 100 mm, VS, DAS28-VS ;
- utilisation du TCZ et traitements concomitants (csDMARDs, corticothérapie) : date de début, voie d'administration, dose, rythme d'administration, éventuellement date de fin de traitement avec le motif de l'arrêt.

A 6 et 12 mois, les données suivantes ont été recueillies :

- données cliniques et biologiques en lien avec la PR : nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, appréciation globale du médecin et du patient de l'activité de la maladie sur une échelle visuelle analogique de 100 mm, VS, DAS28-VS ;
- utilisation du TCZ et traitements concomitants (csDMARDs, corticothérapie) : date de début, voie d'administration, dose, rythme d'administration, éventuellement date de fin de traitement avec le motif de l'arrêt.

Un questionnaire a également été proposé aux patients à l'inclusion et à 6 mois. Au départ, ce dernier s'intéressait aux raisons de préférer telle ou telle voie d'administration. Les questions portaient par la suite sur les perceptions de l'efficacité du traitement et du suivi des patients du groupe Switch après 6 mois de traitement par TCZ SC.

d. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées pour chaque population (Population Principale et Population Stable) et pour chaque groupe de patients (groupe Switch et groupe No-Switch).

Des statistiques descriptives ont été fournies pour chaque variable extraite à tous les temps du suivi (inclusion, 6 et 12 mois).

La proportion de patients restant dans leur catégorie DAS28-VS rémission/LDA ou passant dans une catégorie inférieure à 6 mois a été fournie avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson. L'arrêt définitif du traitement avant 6 mois a été considéré comme un échec. Les mêmes analyses ont été effectuées à 12 mois.

La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour la maintenance thérapeutique. La comparaison entre les patients des groupes Switch et No-Switch a été testée en utilisant le test du Log-rank et le test de Wilcoxon sur les périodes de 6 et 12 mois.

Des méthodes logistiques ont été utilisées pour la recherche de facteurs prédictifs du switch.

Afin d'équilibrer les deux groupes selon les caractéristiques à l'inclusion, un score de propension a été estimé en utilisant un modèle de régression logistique multivariée. Les variables sélectionnées et les facteurs pronostiques cliniques pertinents de la PR (statut tabagique, antécédents familiaux de PR, FR, anti-CCP, au moins une érosion, dose quotidienne de glucocorticoïdes) ont été considérés comme covariables. Les variables ont été sélectionnées en utilisant une méthode pas à pas descendante avec un seuil de retenue de 0,20. Une méthode pondérée (*inverse probability of treatment weight*, IPTW) a été utilisée pour les analyses primaires et secondaires.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord).

e. Ethique et consentement des patients

Conformément à la loi française relative aux études non interventionnelles, le protocole de l'étude RoSwitch a été approuvé le 7 avril 2016 par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé et a été validé le 1^{er} août 2016 par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Tous les patients ont été informés du déroulement de l'étude avant leur inclusion et ont signé un consentement.

4. Résultats

a. Populations étudiées et caractéristiques des patients

Disposition des patients

Parmi les 328 patients présentant une PR traitée par TCZ entre le 30 avril 2015 et le 15 janvier 2016 (Figure 2), 14 ont été exclus de notre Population Principale (5 pour une durée antérieure de traitement inférieure à 3 mois, 1 pour l'absence de DAS28 avant ou à l'inclusion, et 8 pour l'absence de DAS28 dans les 3 mois avant ou à l'inclusion). Notre analyse a donc porté sur 314 patients, avec 94 patients dans le groupe Switch et 220 dans le groupe No-Switch.

Quant à la Population Stable, il y avait 68 patients dans le groupe Switch et 136 dans le groupe No-Switch.

Caractéristiques initiales des patients

Dans la Population Principale, les groupes étaient comparables en ce qui concerne le genre, l'indice de masse corporelle (IMC), l'histoire personnelle de la PR et les traitements antérieurs ou associés. En revanche, les patients du groupe Switch étaient plus jeunes que les patients No-Switch et semblaient avoir plus de nodules rhumatoïdes, une durée d'exposition au TCZ IV plus longue et une activité de la maladie plus faible (Tableau 1).

Des résultats similaires ont été observés dans la Population Stable (Annexes – Tableau A1).

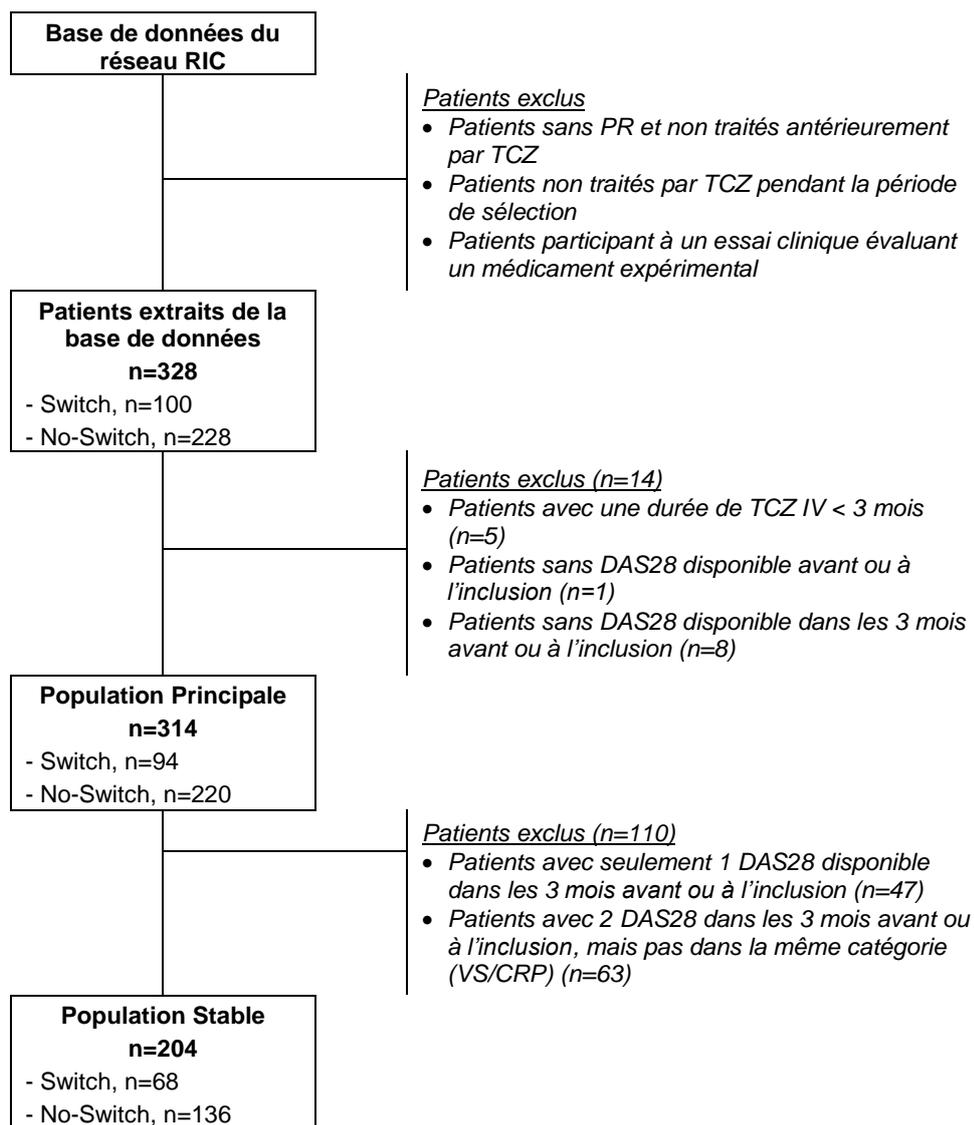
Figure 2. Populations étudiées et répartition des patients.

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients – Population Principale.

		Tous	Switch	No-Switch
Données sociodémographiques et statut tabagique				
Genre	n (%)	314	94	220
	Femmes	244 (77,7)	71 (75,5)	173 (78,6)
Age	n (%)	314	94	220
	21 - 50 ans	72 (22,9)	21 (22,3)	51 (23,2)
	51 - 70 ans	176 (56,1)	51 (54,3)	125 (56,8)
	71 - 90 ans	66 (21,0)	22 (23,4)	44 (20,0)
IMC (kg/m²)	n	309	93	216
	Moyenne (DS)	27,5 (6,4)	27,1 (5,8)	27,7 (6,7)
Statut tabagique	n (%)	287	87	200
	Actif	55 (19,2)	21 (24,1)	34 (17,0)
	Jamais	185 (64,5)	54 (62,1)	131 (65,5)
	Sevré	47 (16,4)	12 (13,8)	35 (17,5)
Histoire personnelle de la PR				
Temps depuis le diagnostic (années)	n	314	94	220
	Moyenne (DS)	14,9 (9,2)	15,0 (9,1)	14,9 (9,2)
FR ou anti-CCP	n (%)	308	89	219
	Positif	273 (88,6)	76 (85,4)	197 (90,0)
PR érosive	n (%)	314	94	220
	Oui	232 (73,9)	72 (76,6)	160 (72,7)
Nodules rhumatoïdes	n (%)	314	94	220
	Oui	30 (9,6)	15 (16,0)	15 (6,8)
Traitements antérieurs de la PR				
≥ 1 csDMARD	n (%)	313	93	220
	Oui	240 (76,7)	76 (81,7)	164 (74,5)
Nombre de bDMARDs antérieurs	n (%)	313	93	220
	1	85 (27,2)	23 (24,7)	62 (28,2)
	2	95 (30,4)	28 (30,1)	67 (30,5)
	≥ 3	72 (23,0)	24 (25,8)	48 (21,8)
Traitements de la PR en cours				
MTX	n (%)	313	93	220
	Oui	143 (45,7)	41 (44,1)	102 (46,4)
Dose de MTX (mg/semaine)	n	140	41	99
	Moyenne (DS)	13,0 (4,3)	12,9 (3,2)	13,1 (4,7)
Corticoïdes	n (%)	312	93	220
	Oui	129 (41,2)	39 (41,9)	90 (40,9)
Dose de corticoïdes (mg/jour)	n	128	38	90
	Moyenne (DS)	6,4 (5,0)	6,7 (7,4)	6,3 (3,7)
Durée TCZ IV (mois)	n	314	94	220
	Moyenne (DS)	29,2 (22,7)	35,0 (23,1)	26,8 (22,1)
Dose de TCZ IV (mg/kg)	n	314	94	220
	Moyenne (DS)	7,1 (1,6)	7,2 (1,5)	7,0 (1,7)
Activité de la maladie à l'inclusion				
DAS28-VS	n	314	94	220
	Mean (DS)	2,7 (1,6)	2,1 (1,1)	2,9 (1,6)
Catégories DAS28-VS	n (%)	314	94	220
	≤ 3,2	208 (66,2)	77 (81,9)	131 (59,5)
]3,2 – 5,1]	80 (25,5)	17 (18,1)	63 (28,6)
	> 5,1	26 (8,3)	0	26 (11,8)

b. Maintien d'efficacité

Maintien d'efficacité à 6 mois

Dans la Population Principale, le maintien dans la catégorie DAS28-VS rémission/LDA ou l'amélioration de la catégorie DAS28-VS initiale à 6 mois ont été retrouvés chez 203 des 285 patients avec une évaluation pour le critère primaire (71%, IC 95% [66%-76%]) sans différence apparente entre les groupes (73%, IC 95% [63%-82%] pour le groupe Switch *versus* 70%, IC 95% [63%-77%] pour le groupe No-Switch) (Tableau 2).

Dans la Population Stable, cette proportion était légèrement plus élevée (75%, IC 95% [68%-81%]) et de manière similaire, aucune différence n'a été observée entre les groupes (75%, IC 95% [63%-85%] pour le groupe Switch *versus* 75%, IC 95% [66%-82%] pour le groupe No-Switch).

En utilisant la pondération inverse sur le score de propension dans la Population Principale, une proportion similaire de patients maintenant leur niveau d'activité rémission/LDA ou améliorant leur catégorie DAS28-VS a été observée dans les deux groupes en comparaison aux résultats de l'analyse primaire sans score de propension.

Des résultats similaires ont été observés dans la Population Stable.

Tableau 2. Maintien de la catégorie d'activité rémission/LDA ou amélioration de la catégorie DAS28-VS* à 6 mois.

	Population Principale (n=314)		Population Stable (n=204)	
	Switch n=94	No-switch n=220	Switch n=68	No-switch n=136
Sans score de propension				
n	90	195	65	119
Missing	4	25	3	17
Non	24 (26,7%)	58 (29,7%)	16 (24,6%)	30 (25,2%)
IC 95%	[17,9% - 37,0%]	[23,4% - 36,7%]	[14,8% - 36,9%]	[17,7% - 34,0%]
Oui	66 (73,3%)	137 (70,3%)	49 (75,4%)	89 (74,8%)
IC 95%	[63,0% - 82,1%]	[63,3% - 76,6%]	[63,1% - 85,2%]	[66,0% - 82,3%]
Avec score de propension				
n	149,0	141,2	94,7	88,1
Non	40,5 (27,2%)	38,8 (27,5%)	20,3 (21,4%)	21,4 (24,3%)
Oui	108,5 (72,8%)	102,4 (72,5%)	74,4 (78,6%)	66,6 (75,7%)

* L'arrêt définitif du traitement avant 6 mois a été considéré comme un échec.

Maintien d'efficacité à 12 mois

Dans la Population Principale, le maintien dans la catégorie DAS28-VS rémission/LDA ou l'amélioration de la catégorie DAS28-VS initiale à 12 mois ont été retrouvés chez 181 patients (61%, IC 95% [56%-67%]) avec une tendance favorable observée chez les patients du groupe Switch (69%, IC 95% [59%-79%] pour le groupe Switch *versus* 58%, IC 95% [51%-65%] pour le groupe No-Switch) (Tableau 3).

Des résultats similaires ont été observés dans la Population Stable.

L'utilisation de la pondération inverse sur le score de propension dans la Population Principale montrait des résultats similaires en comparaison aux résultats de l'analyse primaire sans score de propension.

Des résultats similaires ont été observés dans la Population Stable.

Tableau 3. Maintien de la catégorie d'activité rémission/LDA ou amélioration de la catégorie DAS28-VS* à 12 mois.

	Population Principale (n=314)		Population Stable (n=204)	
	Switch n=94	No-switch n=220	Switch n=68	No-switch n=136
Sans score de propension				
n	91	204	67	128
Missing	3	16	1	8
Non	28 (30,8%)	86 (42,2%)	20 (29,9%)	50 (39,1%)
IC 95%	[21,5% - 41,3%]	[35,3% - 49,3%]	[19,3% - 42,3%]	[30,6% - 48,1%]
Oui	63 (69,2%)	118 (57,8%)	47 (70,1%)	78 (60,9%)
IC 95%	[58,7% - 78,5%]	[50,8% - 64,7%]	[57,7% - 80,7%]	[51,9% - 69,4%]
Avec score de propension				
n	149,8	148,4	96,3	95,7
Non	45,5 (30,4%)	58,9 (39,7%)	29,9 (31,1%)	36,5 (38,1%)
Oui	104,3 (69,6%)	89,5 (60,3%)	66,4 (68,9%)	59,2 (61,9%)

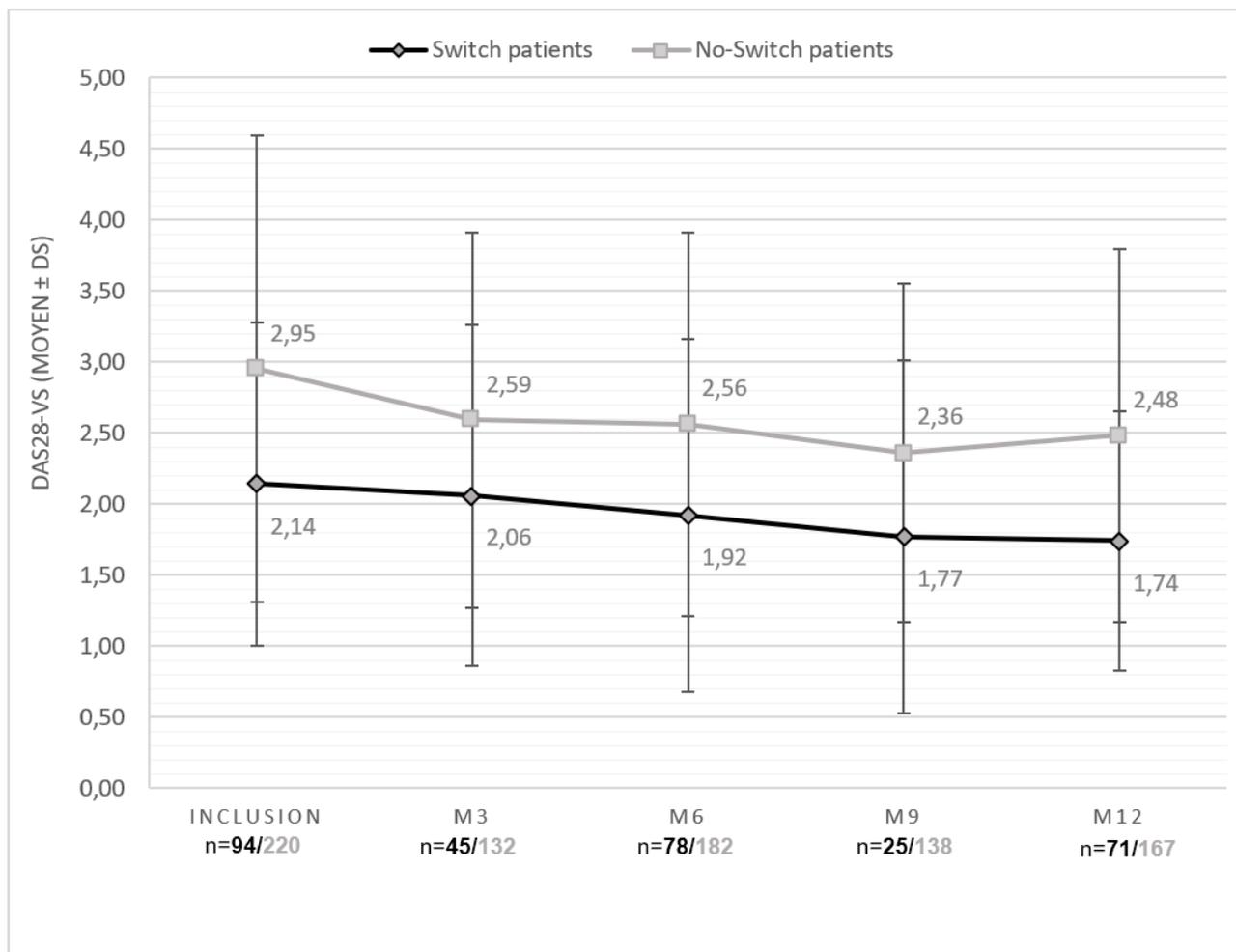
* L'arrêt définitif du traitement avant 12 mois a été considéré comme un échec.

Evolution du DAS28-VS entre l'inclusion et 12 mois

Dans la Population Principale, le DAS28-VS moyen a légèrement diminué entre l'inclusion et 12 mois dans les groupes Switch et No-Switch (de 2,14±1,14 à 1,74±0,91 et de 2,95±1,64 à 2,48±1,31, respectivement) (Figure 3). Le changement médian de la valeur du DAS28-VS entre l'inclusion et 12 mois était limité avec une légère différence entre les groupes : -0,15 (Q1-Q3 : -0,87-0,44) chez les patients Switch et -0,09 (Q1-Q3 : -1,39-0,56) chez les patients No-Switch à 6 mois, -0,39 (Q1-Q3 : -1,29-0,51) chez les patients Switch et -0,23 (Q1-Q3 : -1,20-0,91) chez les patients No-Switch à 12 mois.

Dans la Population Stable, le DAS28-VS moyen est resté globalement stable entre l'inclusion et 12 mois dans les groupes Switch et No-Switch (de 1,99±1,12 à 1,63±0,85 et de 2,46±1,50 à 2,32±1,33). Le changement médian de la valeur du DAS28-VS entre l'inclusion et 12 mois était limité avec une légère différence entre les groupes : -0,14 (Q1-Q3 : -0,70-0,26) chez les patients Switch et 0,12 (Q1-Q3 : -0,68-0,81) chez les patients No-Switch à 6 mois, -0,32 (Q1-Q3 : -1,03-0,48) chez les patients Switch et 0,00 (Q1-Q3 : -0,70-1,05) chez les patients No-Switch à 12 mois.

Figure 3. Evolution du DAS28-VS entre l'inclusion et 12 mois dans les groupes Switch et No-Switch – Population Principale.



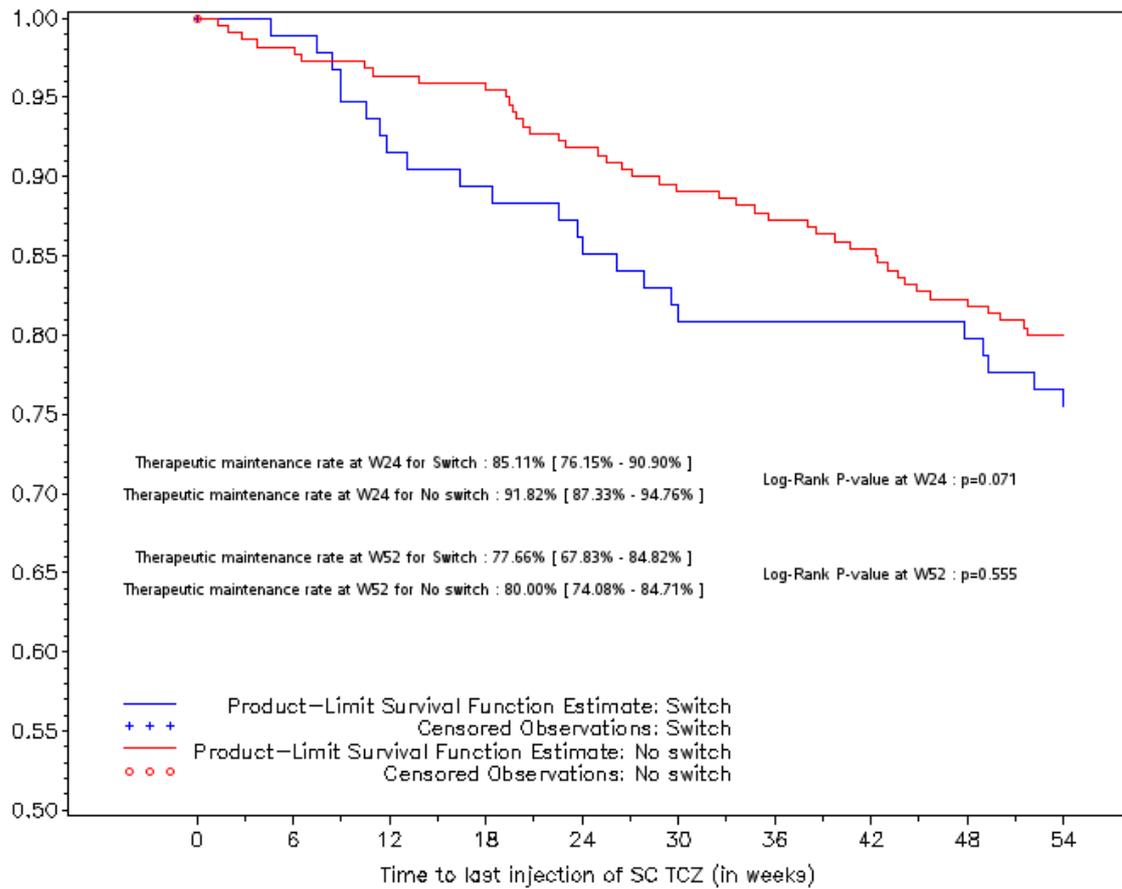
c. Maintenance thérapeutique

Dans la Population Principale, les taux de maintenance thérapeutique à 6 mois dans les groupes Switch et No-Switch étaient respectivement de 85% (IC 95% [76%-91%]) et de 92% (IC 95% [87%-95%]) (Figure 4). A 12 mois, ces proportions respectives étaient de 78% (IC 95% [68%-85%]) et 80% (IC 95% [74%-85%]). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes à 6 mois ($p=0,071$) et 12 mois ($p=0,555$). En utilisant la pondération inverse sur le score de propension pour équilibrer les caractéristiques initiales entre les groupes Switch et No-Switch, les résultats étaient similaires à ceux de l'analyse primaire : les taux de maintenance thérapeutique à 6 mois dans les groupes Switch et No-Switch étaient respectivement de 86% (IC 95% [76%-92%]) et de 93% (IC 95% [88%-96%]) (Annexes – Figure A1). A 12 mois, ces proportions respectives étaient de 76% (IC 95% [65%-84%]) et de 82% (IC 95% [76%-87%]). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes à 6 mois ($p=0,102$) et 12 mois ($p=0,253$).

Dans la Population Stable, en utilisant le score de propension, les résultats étaient également proches de ceux de l'analyse primaire : les taux de maintenance thérapeutique à 6 mois dans les groupes Switch et No-Switch étaient respectivement de 80% (IC 95% [67%-88%]) et de 95% (IC 95% [89%-98%]), avec une différence statistiquement significative ($p=0,002$) (Annexes – Figure A2). A 12 mois, ces proportions respectives étaient de 73% (IC 95% [60%-83%]) et de 84% (IC 95% [76%-89%]), sans différence statistiquement significative ($p=0,087$).

Figure 4. Maintenance thérapeutique du TCZ dans les groupes Switch et No-Switch

– Population Principale.



Switch :		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
# at risk	94	93	86	84	81	77	76	76	75	73	72
# events	0	1	8	10	14	18	18	18	19	21	23
# censored*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No switch :		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
# at risk	220	216	212	211	202	196	192	188	181	176	176
# events	0	4	8	10	18	24	28	32	40	44	44
# censored*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

d. Tolérance

Dans la Population Principale, 21 patients du groupe Switch ont arrêté leur traitement entre l'inclusion et 12 mois :

- 8 pour effets indésirables : 3 réactions au site d'injection, 4 infections (1 infection cutanée, 1 infection bronchopulmonaire, 1 infection urinaire, 1 infection biliaire), 1 cytolysé hépatique ;
- 11 pour inefficacité : 3 échecs primaires, 8 échappements secondaires ;
- 2 données étaient manquantes.

Dans la Population Principale, 44 patients du groupe No-Switch ont arrêté leur traitement entre l'inclusion et 12 mois :

- 20 pour effets indésirables : 10 infections (5 infections cutanées, 2 infections bronchopulmonaires, 2 infections urinaires, 1 infection biliaire), 2 allergies légères (prurit), 2 cytolyses hépatiques, 3 cytopénies, 1 cancer colorectal, 1 hypertension artérielle, 1 malaise vagal ;
- 13 pour échappement secondaire ;
- 3 pour rémission ;
- 4 pour autres raisons : 2 passages à la formulation SC du TCZ (en dehors du protocole), 1 chirurgies multiples, 1 désir de parentalité ;
- 4 données étaient manquantes.

e. Facteurs prédictifs du switch

Les facteurs prédictifs du switch ont été recherchés sur la base des caractéristiques initiales des patients à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Nous avons dans un premier temps effectué des analyses univariées (Annexes – Tableau A2) permettant de sélectionner (avec un seuil de retenue $\leq 0,20$) les variables explicatives suivantes à tester dans le modèle multivarié :

- au moins une manifestation extra-articulaire de PR ($p=0,084$) ;
- nodules rhumatoïdes ($p=0,014$) ;
- durée du TCZ IV avant l'inclusion (en mois, $p=0,004$; ± 2 ans, $p=0,052$) ;
- DAS28-VS (valeur moyenne, $p<0,001$; 3 catégories, $p=0,042$; $\pm 3,2$, $p<0,001$) ;
- DAS28-CRP (valeur moyenne, $p<0,001$; 3 catégories, $p=0,006$).

Après contrôle de la multicollinéarité, trois covariables sont entrées dans le modèle multivarié et ont été conservées suite à la régression pas à pas descendante :

- nodules rhumatoïdes ;
- durée du TCZ IV avant l'inclusion (en mois) ;
- DAS28-VS ($\pm 3,2$).

Comme une interaction a été montrée entre la durée du TCZ IV avant l'inclusion et le DAS28-VS (OR=1,02, IC 95% [1,00-1,05], $p=0,085$) (Annexes – Tableau A3), l'analyse multivariée a été stratifiée selon le DAS28-VS à l'inclusion ($\pm 3,2$).

Chez les 208 patients de la Population Principale avec un score DAS28-VS $\leq 3,2$ à l'inclusion, l'analyse multivariée n'a montré aucun paramètre significativement associé au switch du TCZ (durée du TCZ IV avant l'inclusion : $p=0,267$; nodules rhumatoïdes : $p=0,112$) (Annexes – Tableau A4). En revanche, chez les 106 patients de la Population Principale ayant un score DAS28-VS $> 3,2$ à l'inclusion, l'analyse a montré que les deux paramètres étaient significativement associés au switch : nodules rhumatoïdes (OR=4,78, IC 95% [1,23-18,55], $p=0,024$) et durée du TCZ IV avant l'inclusion (OR=1,37, IC 95% [1,08-1,73], $p=0,009$) (Annexes – Tableau A5). Il convient de noter que seulement 17 patients du groupe Switch ont été inclus dans cette analyse.

Cette association a également été démontrée dans la Population Stable (9 patients du groupe Switch) mais seulement avec la durée du TCZ IV avant l'inclusion (OR=2,05, IC 95% [1,16-3,60], $p=0,013$).

f. Questionnaire

A l'inclusion, 197 patients (63%), dont 66 patients Switch et 131 patients No-Switch, ont rempli un questionnaire qui comprenait des questions sur les raisons du potentiel changement de voie d'administration du TCZ (Annexes – Tableau A6). Presque la totalité des patients (90,9%) appartenant finalement au groupe Switch avaient déclaré préférer changer pour les injections ambulatoires SC de TCZ alors que les patients No-Switch étaient 24,4% dans ce cas.

Les raisons d'envisager la voie SC du TCZ à l'inclusion étaient dans l'ordre décroissant :

- contrainte d'une visite mensuelle : 71,4% ;
- plus grande autonomie : 40,5% ;
- économie de santé : 26,2% ;
- difficultés/douleur pendant les perfusions IV : 7,1% ;
- peur de l'hôpital : 2,4%.

Les raisons de préférer rester à la voie IV du TCZ à l'inclusion étaient dans l'ordre décroissant :

- peur d'un suivi moins rapproché : 64,9% ;
- absence d'assistance médicale : 50,5% ;
- peur d'un effet indésirable allergique : 31,2% ;
- fréquence des injections : 30,9% ;
- possibilité de socialiser avec d'autres patients : 23,6% ;
- peur des injections SC : 11,8% ;
- autres traitements SC : 6,4%.

A 6 mois, 50/81 (62%) patients encore traités par le TCZ SC ont rempli le questionnaire de suivi (Annexes – Tableau A7). Ils déclaraient avoir l'impression d'être aussi bien suivis que s'ils étaient restés à la voie IV dans 81,4% des cas.

5. Discussion

L'étude RoSwitch a montré qu'après le passage de la voie d'administration IV à la formulation SC du TCZ, 7 patients sur 10 maintenaient un niveau d'activité rémission/LDA ou amélioraient leur catégorie DAS28-VS à 6 mois. Cette proportion était comparable à ce qui a été observé chez les patients qui ont poursuivi la forme IV. Etant donné qu'il s'agissait d'une étude en vraie vie, et que le switch était la conséquence d'une décision partagée entre le patient et le rhumatologue, sans randomisation, il existait quelques différences entre les deux groupes à l'inclusion. Un score de propension a donc été utilisé afin de les équilibrer, et aucune différence n'a finalement été retrouvée en ce qui concerne le maintien d'efficacité.

Des résultats similaires ont été trouvés à 12 mois, avec même une tendance favorable pour le groupe Switch. Cette tendance favorable pourrait s'expliquer par la proportion plus importante de patients du groupe Switch qui avaient déjà une valeur DAS28-VS $\leq 3,2$ à l'inclusion (82% *versus* 60% dans les groupes Switch et No-Switch respectivement). Dans notre étude, la PR semblait en effet bien contrôlée à l'inclusion dans chaque population et chaque groupe de patients. Ce bon contrôle initial a également été observé chez des patients changeant de voie d'administration pour une autre biothérapie dans une récente étude non interventionnelle monocentrique italienne [15], conduite chez 51 patients atteints de PR qui passaient tous de la voie d'administration IV à la forme SC de l'abatacept : 78% des patients qui poursuivaient finalement la forme SC et 57% de ceux qui revenaient aux perfusions IV étaient en rémission DAS28 à l'initiation de la formulation SC.

Nos résultats semblent confirmer en vraie vie de précédentes constatations d'études interventionnelles qui avaient démontré la non-infériorité du TCZ SC par rapport au TCZ IV. L'étude de phase III SUMMACTA [11] a montré la non-infériorité du TCZ SC en comparaison au TCZ IV à 6 mois chez des patients présentant une PR active modérée à sévère. A 24 semaines, les patients étaient de nouveau randomisés pour poursuivre l'une ou l'autre formulation, et à 49 semaines, les patients qui étaient passés d'une voie d'administration à l'autre avaient une efficacité et une tolérance comparables à ceux n'ayant pas changé [12]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude MUSASHI [14] après une phase d'extension en ouvert, qui avait fait suite à une phase comparative en double aveugle démontrant la non-infériorité de la forme SC par rapport à la voie d'administration IV du TCZ [13].

A ce jour, des données concernant le switch en vraie vie n'ont été fournies que dans deux études non interventionnelles japonaises. La première étude [16] était conduite sur 3 mois chez 58 patients atteints de PR, pour qui le TCZ SC était initié après le TCZ IV. Dans cette étude, la valeur moyenne du DAS28-VS n'était pas modifiée 3 mois après le changement de voie d'administration. Le Δ DAS28 avait tendance à s'aggraver après le passage à la voie SC dans les groupes à poids corporel plus élevé (≥ 60 kg) en comparaison aux groupes ayant un poids corporel plus faible (< 60 kg), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été retrouvée. Toutefois, il s'agissait d'une étude à court terme, avec un nombre limité de patients et sans analyse des patients étant restés à la voie d'administration IV. La seconde étude [17] évaluait la tolérance et l'efficacité du TCZ SC sur 6 mois chez 784 patients TCZ naïfs et 219 patients passant du TCZ IV au TCZ SC. Chez ces derniers, la valeur médiane du CDAI ainsi que la valeur moyenne du DAS28-VS n'étaient pas modifiées 6 mois après le switch.

Des différences ont été observées entre les patients des groupes Switch et No-Switch. Pour expliquer pourquoi les patients du groupe Switch étaient plus jeunes avec une activité de la maladie plus faible, nous pouvons suggérer qu'étant donné que le switch émanait d'une décision partagée, les rhumatologues hospitaliers ont probablement encouragé les patients plus âgés, avec probablement plus de comorbidités, et ceux ayant une maladie plus active, à garder une prise en charge à l'hôpital.

Dans les analyses multivariées, une association entre la présence de nodules rhumatoïdes, la durée du TCZ IV avant l'inclusion et le switch a été trouvée chez les patients ayant un DAS28-VS à l'inclusion $> 3,2$. L'association avec les nodules rhumatoïdes est difficile à interpréter, et nous n'avons trouvé aucune explication scientifique. Toutefois, en ce qui concerne la durée du TCZ IV avant l'inclusion, une association avec le switch a été observée aussi bien dans la Population Principale que dans la Population Stable. Il convient toutefois de noter que seulement 17 patients du groupe Switch de la Population Principale (et 9 de la Population Stable) étaient inclus dans ces analyses. Il pourrait être suggéré que pour ces patients, certes en MDA ou HDA mais pour lesquels le rhumatologue n'avait pas jugé nécessaire de changer la classe thérapeutique, une décision partagée de switch ait été prise.

Ce travail n'était basé que sur les paramètres disponibles dans la base de données du dossier médical partagé électronique du réseau RIC Nord de France. En particulier, les attitudes des patients vis-à-vis de la tolérance et de la commodité, leur expérience passée, leur perception de l'état actuel de la maladie, leurs connaissances sanitaires et leur statut socioéconomique pourraient affecter leur décision d'opter pour telle ou telle voie d'administration, de même que d'autres facteurs liés cette fois-ci à une équipe soignante d'un établissement donné (connaissance et expérience, ressources humaines, ...) [18-20].

Le fait qu'il n'y avait pas dans notre étude de facteur associé au switch chez les patients en rémission/LDA à l'inclusion pourrait suggérer que la décision de changer de voie d'administration était basée sur l'appréciation personnelle du patient. De plus, l'analyse du questionnaire rempli par les patients a montré l'importance de leur choix *a priori* dans la voie d'administration finale parce que 90,9% des patients du groupe Switch prétendaient préférer passer aux injections SC ambulatoires de TCZ alors que les patients du groupe No-Switch n'étaient que 24,4%. Par ailleurs, les patients du groupe Switch soulignaient la plus grande autonomie apportée par les injections SC avant de changer de voie d'administration. Des résultats similaires ont été observés dans une étude identifiant les déterminants des préférences des patients dans le choix des traitements anti-TNF au cours de la prise en charge de la PR, et la voie SC était choisie pour sa commodité et en particulier pour la possibilité de réaliser le traitement à domicile [20].

Enfin, nous avons observé un taux élevé de maintenance thérapeutique. En comparaison, un taux similaire a été observé 3 mois après le passage de la voie d'administration IV à la forme SC de l'abatacept dans une étude non interventionnelle italienne menée dans une petite série de patients atteints de PR [15]. Dans notre étude, bien qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en matière de maintenance thérapeutique, une légère tendance en faveur du groupe No-Switch a été observée. Cela pourrait s'expliquer principalement par les réactions au point d'injection chez les patients du groupe Switch. Il s'agit d'un effet secondaire plus fréquent chez les patients traités par voie SC, tel que rapporté dans l'étude SUMMACTA [11].

Les limites de notre étude étaient principalement liées à l'utilisation de données extraites d'une base de données préexistante qui avait été construite avec des objectifs différents des nôtres. Les 314 patients de la Population Principale ont été inclus par un nombre limité de rhumatologues situés dans une partie de la France. Par conséquent, la représentativité des rhumatologues impliqués dans l'étude et des populations étudiées ne peut être assurée.

Les principaux points forts de notre étude étaient d'avoir un suivi à long terme, une vaste population en vraie vie avec une description des patients ayant changé ou non de voie d'administration, et l'utilisation d'une Population Stable.

En conclusion, l'étude RoSwitch a montré le maintien d'efficacité du TCZ à 6 et 12 mois chez des patients présentant une PR passant de la voie d'administration IV à la forme SC. Des taux similaires d'efficacité et de maintenance thérapeutique ont été observés chez les patients étant restés à la voie IV. Aucun facteur n'était associé au switch chez les patients en rémission/LDA à l'inclusion, ce qui suggère que l'appréciation personnelle du patient était prépondérante dans le choix du changement de voie d'administration.

6. Références bibliographiques

- [1] Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1427-30.
- [2] Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.
- [3] Fautrel B, Gaujoux-Viala C. Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Bull Acad Natl Med* 2012;196(7):1295-1306.
- [4] Srirangan S, Choy EH. The role of interleukine 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2(5):247-56.
- [5] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516-23.
- [6] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):2968-80.
- [7] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97.
- [8] Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):88-96.

- [9] Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013;40(2):113-26.
- [10] Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(11):1653-61.
- [11] Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):69-74.
- [12] Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):68-74.
- [13] Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):344-54.
- [14] Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, et al. Sustainable efficacy of switching from intravenous to subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(10):1354-62.
- [15] Reggia R, Franceschini F, Tincani A, et al. Switching from intravenous to subcutaneous formulation of abatacept: a single-center Italian experience on efficacy and safety. *J Rheumatol* 2015;42:193–5.

- [16] Iwamoto N, Fukui S, Umeda M, et al. Evaluation of switching from intravenous to subcutaneous formulation of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26(5):662-6.
- [17] Atsumi T, Fujio K, Yamaoka K, et al. Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol* (Published online: 08 Jan 2018, <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1416760>).
- [18] Desplats M, Pascart T, Jelin G, et al. Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol* 2017;36:1395-1400.
- [19] Jin JF, Zhu LL, Chen M, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:923-42.
- [20] Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):289-94.

7. Annexes

Tableau A1. Caractéristiques initiales des patients – Population Stable.

		Tous	Switch	No-Switch
Données sociodémographiques et statut tabagique				
Genre	n (%)	204	68	136
	Femmes	163 (79,9)	53 (77,9)	110 (80,9)
Age	n (%)	204	68	136
	21 - 30 ans	5 (2,5)	4 (5,9)	1 (0,7)
	31 - 40 ans	11 (5,4)	2 (2,9)	9 (6,6)
	41 - 50 ans	34 (16,7)	11 (16,2)	23 (16,9)
	51 - 60 ans	44 (21,6)	22 (32,4)	22 (16,2)
	61 - 70 ans	67 (32,8)	14 (20,6)	53 (39,0)
	71 - 80 ans	31 (15,5)	13 (19,1)	18 (13,2)
	81 - 90 ans	12 (5,9)	2 (2,9)	10 (7,4)
IMC (kg/m²)	n	202	68	134
	Moyenne (DS)	27,5 (6,7)	27,0 (6,3)	27,7 (7,0)
Statut tabagique	n (%)	187	64	123
	Actif	31 (16,6)	12 (18,8)	19 (15,4)
	Jamais	127 (67,9)	41 (64,1)	86 (69,9)
	Sevré	29 (15,5)	11 (17,2)	18 (14,6)
Histoire personnelle de la PR				
Temps depuis le diagnostic (années)	n	204	68	136
	Moyenne (DS)	15,0 (9,1)	14,9 (9,0)	15,1 (9,2)
FR ou anti-CCP	n (%)	202	66	136
	Positif	180 (89,1)	56 (84,8)	124 (91,2)
PR érosive	n (%)	204	68	136
	Oui	149 (73,0)	52 (76,5)	97 (71,3)
Nodules rhumatoïdes	n (%)	204	68	136
	Oui	18 (8,8)	9 (13,2)	9 (6,6)
Traitements antérieurs de la PR				
≥ 1 csDMARD	n (%)	203	67	136
	Oui	149 (73,4)	52 (77,6)	97 (71,3)
Nombre de bDMARDs antérieurs	n (%)	203	67	136
	1	53 (27,2)	17 (25,4)	36 (26,5)
	2	58 (28,6)	20 (29,9)	38 (27,9)
	≥ 3	45 (22,2)	16 (23,9)	29 (21,3)
Traitements de la PR en cours				
MTX	n (%)	203	67	136
	Oui	94 (46,3)	30 (44,8)	64 (47,1)
Dose de MTX (mg/semaine)	n	92	30	62
	Moyenne (DS)	12,8 (4,4)	13,1 (3,5)	12,7 (4,8)
Corticoïdes	n (%)	203	67	136
	Oui	82 (40,4)	28 (41,8)	54 (39,7)
Dose de corticoïdes (mg/jour)	n	82	28	54
	Moyenne (DS)	6,1 (4,3)	6,2 (5,5)	6,0 (3,5)
Durée TCZ IV (mois)	n	204	68	136
	Moyenne (DS)	31,7 (22,5)	37,5 (23,3)	28,9 (21,6)
Dose de TCZ IV (mg/kg)	n	204	68	136
	Moyenne (DS)	6,9 (1,7)	7,1 (1,6)	6,8 (1,8)
Activité de la maladie à l'inclusion				
DAS28-VS	n	204	68	136
	Mean (DS)	2,3 (1,4)	2,0 (1,1)	2,5 (1,5)
Catégories DAS28-VS	n (%)	204	68	136
	≤ 3,2	160 (78,4)	59 (86,8)	101 (74,3)
]3,2 – 5,1]	33 (16,2)	9 (13,2)	24 (17,6)
	> 5,1	11 (5,4)	0	11 (8,1)

Figure A1. Maintenance thérapeutique du TCZ dans les groupes Switch et No-Switch – Score de propension – Population Principale.

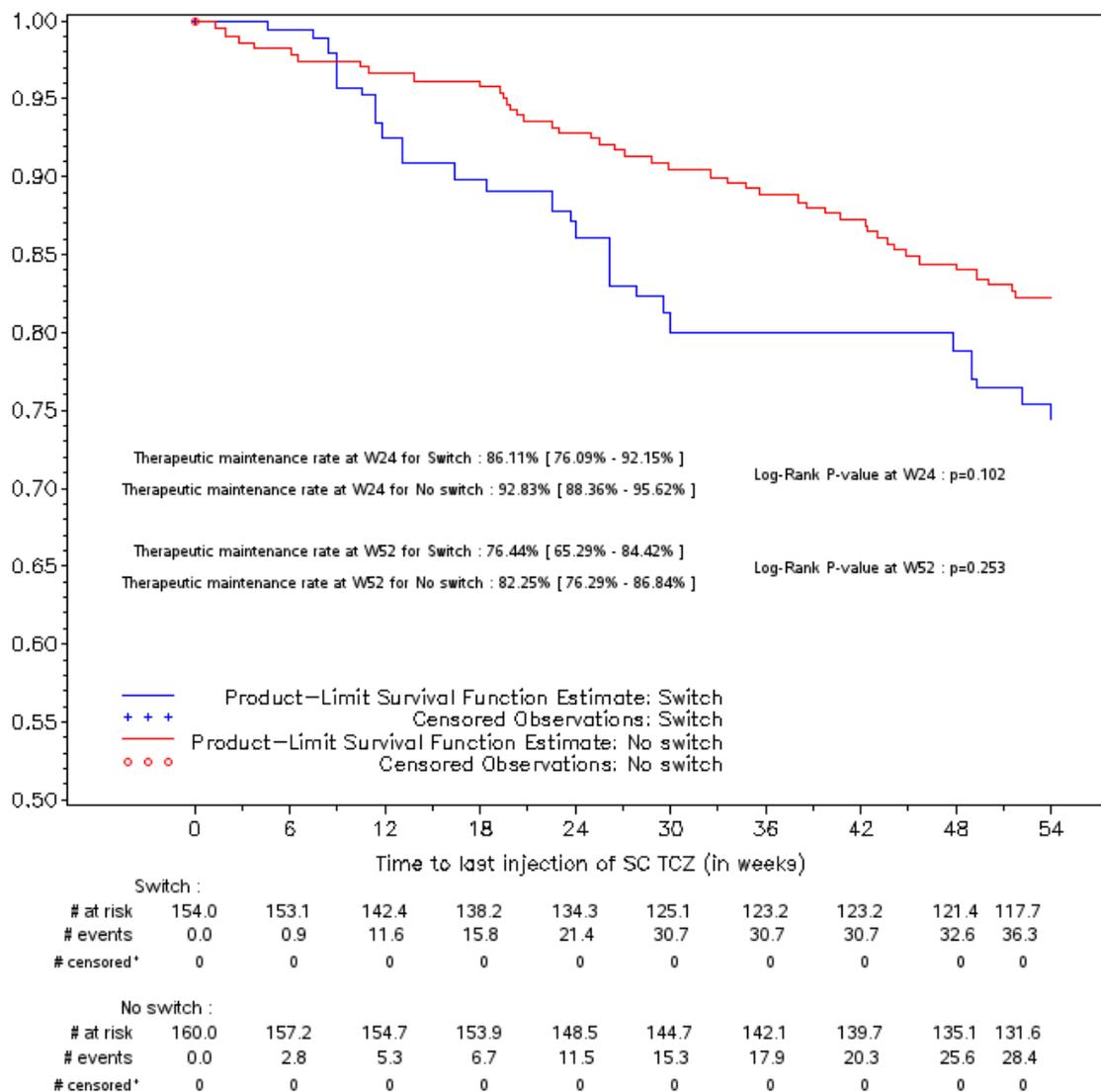


Figure A2. Maintenance thérapeutique du TCZ dans les groupes Switch et No-Switch – Score de propension – Population Stable.

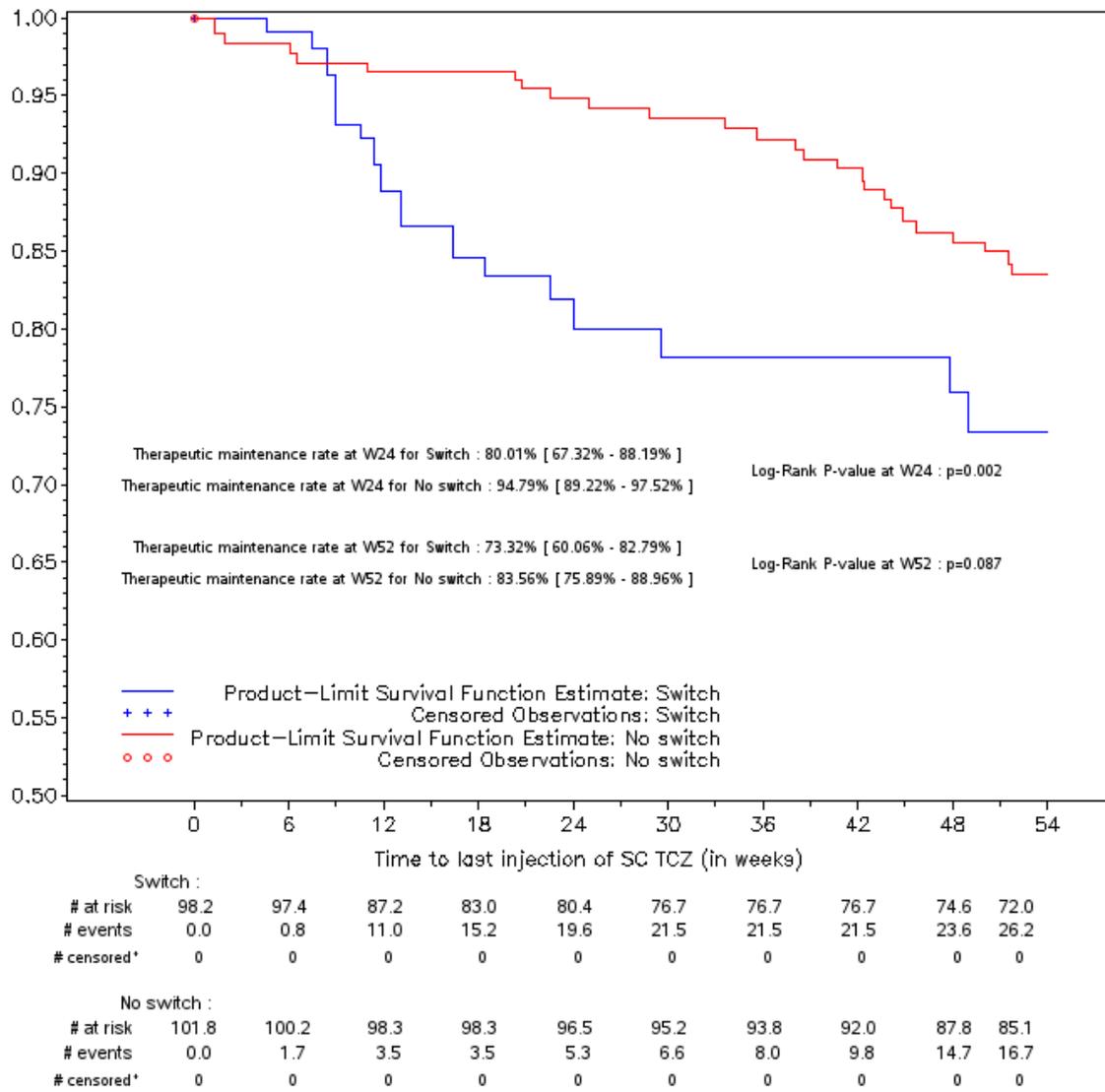


Tableau A2. Facteurs prédictifs du switch – Analyses univariées – Population**Principale.**

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Demographic characteristics					
Age	N	94	220		
	Missing	0	0		
	21 - 25 years	1 (1.1%)	0		NA
	26 - 30 years	3 (3.2%)	1 (0.5%)		
	31 - 35 years	1 (1.1%)	7 (3.2%)		
	36 - 40 years	2 (2.1%)	9 (4.1%)		
	41 - 45 years	5 (5.3%)	11 (5.0%)		
	46 - 50 years	9 (9.6%)	23 (10.5%)		
	51 - 55 years	14 (14.9%)	19 (8.6%)		
	56 - 60 years	17 (18.1%)	29 (13.2%)		
	61 - 65 years	8 (8.5%)	42 (19.1%)		
	66 - 70 years	12 (12.8%)	35 (15.9%)		
	71 - 75 years	12 (12.8%)	18 (8.2%)		
	76 - 80 years	6 (6.4%)	11 (5.0%)		
	81 - 85 years	3 (3.2%)	13 (5.9%)		
86 - 90 years	1 (1.1%)	2 (0.9%)			
Age in class (V1)	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<= 55 years	35 (37.2%)	70 (31.8%)	1.00	0.352
	> 55 years	59 (62.8%)	150 (68.2%)	0.79 [0.47 - 1.30]	
Age in class (V2)	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<= 65 years	60 (63.8%)	141 (64.1%)	1.00	0.965
	> 65 years	34 (36.2%)	79 (35.9%)	1.01 [0.61 - 1.67]	
Age in class (V3)	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<= 75 years	84 (89.4%)	194 (88.2%)	1.00	0.764
	> 75 years	10 (10.6%)	26 (11.8%)	0.89 [0.41 - 1.92]	

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Weight (kg)	N	94	219	1.00 [0.98 - 1.01]	0.611
	Missing	0	1		
	Mean (SD)	73.88 (16.55)	75.01 (18.49)		
	Median	71.0	74.0		
	[Min ; Max]	[50.0 ; 129.0]	[30.0 ; 136.0]		
	[Q1 ; Q3]	[60.0 ; 86.0]	[61.0 ; 88.0]		
Height (cm)	N	93	216	1.01 [0.98 - 1.04]	0.479
	Missing	1	4		
	Mean (SD)	165.35 (9.79)	164.52 (9.44)		
	Median	165.0	164.0		
	[Min ; Max]	[130.0 ; 203.0]	[128.0 ; 193.0]		
	[Q1 ; Q3]	[160.0 ; 172.0]	[158.0 ; 170.0]		
Sex	N	94	220	1.00	0.545
	Missing	0	0		
	Female	71 (75.5%)	173 (78.6%)		
	Male	23 (24.5%)	47 (21.4%)		
Occupation	N	69	139	NA [MD]	
	Missing	25	81		
	Employee	42 (60.9%)	75 (54.0%)		
	Executive	1 (1.4%)	5 (3.6%)		
	Freelance	3 (4.3%)	4 (2.9%)		
	Labourer	6 (8.7%)	14 (10.1%)		
	No occupation	17 (24.6%)	29 (20.9%)		
	Other	0	3 (2.2%)		
	Storekeeper	0	9 (6.5%)		

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Comorbidity					
HBP	N	83	206		
	Missing	11	14		
	No	45 (54.2%)	121 (58.7%)	1.00	0.482
	Yes	38 (45.8%)	85 (41.3%)	1.20 [0.72 - 2.01]	
Diabetes	N	86	209		
	Missing	8	11		
	No	80 (93.0%)	187 (89.5%)	1.00	0.348
	Yes	6 (7.0%)	22 (10.5%)	0.64 [0.25 - 1.63]	
Angina pectoris	N	86	209		
	Missing	8	11		
	No	85 (98.8%)	204 (97.6%)	1.00	0.506
	Yes	1 (1.2%)	5 (2.4%)	0.48 [0.06 - 4.17]	
Myocardial infarction	N	86	210		
	Missing	8	10		
	No	84 (97.7%)	202 (96.2%)	1.00	0.525
	Yes	2 (2.3%)	8 (3.8%)	0.60 [0.13 - 2.89]	
Stroke	N	86	207		
	Missing	8	13		
	No	83 (96.5%)	204 (98.6%)	1.00	0.277
	Yes	3 (3.5%)	3 (1.4%)	2.46 [0.49 - 12.43]	
Cardiovascular familial history	N	84	206		
	Missing	10	14		
	No	75 (89.3%)	178 (86.4%)	1.00	0.506
	Yes	9 (10.7%)	28 (13.6%)	0.76 [0.34 - 1.69]	

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Laboratory data					
HDL	N	79	197	1.38 [0.45 - 4.22]	0.573
	Missing	15	23		
	Mean (SD)	0.666 (0.195)	0.649 (0.240)		
	Median	0.65	0.60		
	[Min ; Max]	[0.33 ; 1.12]	[0.28 ; 2.00]		
	[Q1 ; Q3]	[0.51 ; 0.76]	[0.50 ; 0.72]		
LDL	N	74	190	0.98 [0.54 - 1.76]	0.942
	Missing	20	30		
	Mean (SD)	1.285 (0.493)	1.290 (0.448)		
	Median	1.21	1.27		
	[Min ; Max]	[0.43 ; 3.50]	[0.37 ; 3.68]		
	[Q1 ; Q3]	[0.98 ; 1.49]	[0.96 ; 1.55]		
Disease history					
Smoking status	N	87	200	1.00	0.331
	Missing	7	20		
	Never smoked	54 (62.1%)	131 (65.5%)		
	Current smoker	21 (24.1%)	34 (17.0%)		
	Stop smoking	12 (13.8%)	35 (17.5%)		
Familial history of RA	N	94	220	1.00	0.275
	Not ticked	85 (90.4%)	189 (85.9%)		
	Ticked	9 (9.6%)	31 (14.1%)		
Time from 1st diagnosis (years)	N	94	220	1.00 [0.97 - 1.03]	0.988
	Missing	0	0		
	Mean (SD)	14.948 (9.126)	14.931 (9.213)		
	Median	12.42	13.33		
	[Min ; Max]	[1.42 ; 43.58]	[0.67 ; 51.33]		
	[Q1 ; Q3]	[7.42 ; 21.92]	[8.00 ; 20.46]		
Rheumatoid Factor	N	89	219	1.00	0.961
	Missing	5	1		
	Negative	21 (23.6%)	50 (22.8%)		
	Low positive	31 (34.8%)	80 (36.5%)		
	High positive	37 (41.6%)	89 (40.6%)		

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
ACPA	N	89	218		
	Missing	5	2		
	Negative	22 (24.7%)	44 (20.2%)	1.00	0.324
	Low positive	26 (29.2%)	53 (24.3%)	0.98 [0.49 - 1.96]	
	High positive	41 (46.1%)	121 (55.5%)	0.68 [0.36 - 1.26]	
ACPA (V2)	N	89	218		
	Missing	5	2		
	Negative	22 (24.7%)	44 (20.2%)	1.00	0.381
	Positive	67 (75.3%)	174 (79.8%)	0.77 [0.43 - 1.38]	
At least one erosive RA	N	94	220		
	Missing	0	0		
	No	22 (23.4%)	60 (27.3%)	1.00	0.475
	Yes	72 (76.6%)	160 (72.7%)	1.23 [0.70 - 2.15]	
At least one extra-articular manifestation of RA	N	94	220		
	Missing	0	0		
	No	78 (83.0%)	198 (90.0%)	1.00	0.084
	Yes	16 (17.0%)	22 (10.0%)	1.85 [0.92 - 3.70]	
Rheumatoid nodules	N	94	220		
	Not ticked	79 (84.0%)	205 (93.2%)	1.00	0.014
	Ticked	15 (16.0%)	15 (6.8%)	2.59 [1.21 - 5.56]	
Gougerot-Sjogren	N	94	220		
	Not ticked	92 (97.9%)	213 (96.8%)	1.00	0.611
	Ticked	2 (2.1%)	7 (3.2%)	0.66 [0.13 - 3.25]	
Vascular	N	94	220		
	Not ticked	94 (100.0%)	220 (100.0%)		
Amyloidis	N	94	220		
	Not ticked	94 (100.0%)	219 (99.5%)	1.00	1.000
	Ticked	0	1 (0.5%)	<0.01 [<0.01 - NA]	
Uveitis	N	94	220		
	Not ticked	94 (100.0%)	220 (100.0%)		

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
IV TCZ treatment duration					
IV TCZ treatment duration (months)	N	94	220	0.98 [0.97 - 0.99]	<.001
	Missing	0	0		
	Mean (SD)	34.970 (23.087)	47.832 (24.607)		
	Median	32.62	45.90		
	[Min ; Max]	[3.92 ; 115.07]	[3.40 ; 138.30]		
	[Q1 ; Q3]	[15.49 ; 53.47]	[29.90 ; 65.00]		
IV TCZ treatment duration (months) in categories	N	94	220		
	Missing	0	0		
	[3-6] months	9 (9.6%)	5 (2.3%)	1.00	0.008
>6 months	85 (90.4%)	215 (97.7%)	0.22 [0.07 - 0.67]		
IV TCZ treatment duration (years) in categories (V1)	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<= 3 years	51 (54.3%)	77 (35.0%)	1.00	0.002
> 3 years	43 (45.7%)	143 (65.0%)	0.45 [0.28 - 0.74]		
IV TCZ treatment duration (years) in categories (V2)	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<= 2 years	37 (39.4%)	39 (17.7%)	1.00	<.001
> 2 years	57 (60.6%)	181 (82.3%)	0.33 [0.19 - 0.57]		
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months)	N	94	220	1.02 [1.01 - 1.03]	0.004
	Missing	0	0		
	Mean (SD)	34.970 (23.087)	26.767 (22.085)		
	Median	32.62	22.97		
	[Min ; Max]	[3.92 ; 115.07]	[0.00 ; 112.95]		
	[Q1 ; Q3]	[15.49 ; 53.47]	[6.97 ; 42.97]		
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (years) in categories	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<= 2 years	37 (39.4%)	113 (51.4%)	1.00	0.052
> 2 years	57 (60.6%)	107 (48.6%)	1.63 [1.00 - 2.66]		

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
DAS, SDAI, CDAI, HAQ at inclusion					
DAS28-ESR (from DMP)	N	94	220	0.67 [0.56 - 0.81]	<.001
	Missing	0	0		
	Mean (SD)	2.136 (1.140)	2.948 (1.638)		
	Median	1.98	2.68		
	[Min ; Max]	[0.28 ; 5.00]	[0.00 ; 8.07]		
	[Q1 ; Q3]	[1.19 ; 2.89]	[1.67 ; 3.91]		
DAS28-ESR (from DMP) in categories	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<=3.2 (low disease activity / remission)	77 (81.9%)	131 (59.5%)	1.00	0.042
]3.2-5.1] (moderate disease activity)	17 (18.1%)	63 (28.6%)	0.46 [0.25 - 0.84]	
	>5.1 (severe disease activity)	0	26 (11.8%)	<0.01 [<0.01 - NA]	
DAS28-ESR (from DMP) in categories (V2)	N	94	220		
	Missing	0	0		
	<=3.2 (low disease activity / remission)	77 (81.9%)	131 (59.5%)	1.00	<.001
	>3.2 (moderate/severe disease activity)	17 (18.1%)	89 (40.5%)	0.32 [0.18 - 0.59]	
DAS28-CRP (from DMP)	N	89	218	0.66 [0.53 - 0.82]	<.001
	Missing	5	2		
	Mean (SD)	2.303 (1.023)	2.981 (1.466)		
	Median	2.05	2.70		
	[Min ; Max]	[0.96 ; 5.54]	[0.96 ; 7.34]		
	[Q1 ; Q3]	[1.45 ; 3.14]	[1.77 ; 3.80]		
DAS28-CRP (from DMP) in categories	N	89	218		
	Missing	5	2		
	<=3.2 (low disease activity / remission)	72 (80.9%)	135 (61.9%)	1.00	0.006
]3.2-5.1] (moderate disease activity)	15 (16.9%)	62 (28.4%)	0.45 [0.24 - 0.85]	
	>5.1 (severe disease activity)	2 (2.2%)	21 (9.6%)	0.18 [0.04 - 0.78]	

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Calculated SDAI	N	13	117	0.98 [0.92 - 1.04]	0.506 [MD]
	Missing	81	103		
	Mean (SD)	9.54 (8.94)	11.60 (10.71)		
	Median	6.0	9.0		
	[Min ; Max]	[0.3 ; 30.5]	[0.3 ; 55.9]		
	[Q1 ; Q3]	[3.2 ; 11.6]	[4.6 ; 13.1]		
Calculated SDAI in categories	N	13	117		0.834 [MD]
	Missing	81	103		
	<=3.3 (remission)	4 (30.8%)	23 (19.7%)	1.00	
]3.3-11] (low activity)	5 (38.5%)	51 (43.6%)	0.56 [0.14 - 2.30]	
]11-26] (mild activity)	3 (23.1%)	32 (27.4%)	0.54 [0.11 - 2.64]	
	>26 (strong activity)	1 (7.7%)	11 (9.4%)	0.52 [0.05 - 5.25]	
Calculated CDAI	N	13	118	0.97 [0.91 - 1.05]	0.487 [MD]
	Missing	81	102		
	Mean (SD)	9.15 (8.71)	11.11 (9.68)		
	Median	6.0	9.0		
	[Min ; Max]	[0.0 ; 29.0]	[0.0 ; 53.0]		
	[Q1 ; Q3]	[3.0 ; 11.5]	[4.5 ; 13.0]		
Calculated CDAI in categories	N	13	118		0.906 [MD]
	Missing	81	102		
	<=2.8 (remission)	2 (15.4%)	16 (13.6%)	1.00	
]2.8-10] (low activity)	7 (53.8%)	53 (44.9%)	1.06 [0.20 - 5.60]	
]10-22] (mild activity)	3 (23.1%)	37 (31.4%)	0.65 [0.10 - 4.26]	
	>22 (strong activity)	1 (7.7%)	12 (10.2%)	0.67 [0.05 - 8.24]	
HAQ-DI (from DMP)	N	4	22	1.70 [0.44 - 6.55]	0.439 [MD]
	Missing	90	198		
	Mean (SD)	1.313 (1.143)	0.987 (0.718)		
	Median	0.88	1.00		
	[Min ; Max]	[0.50 ; 3.00]	[0.00 ; 2.50]		
	[Q1 ; Q3]	[0.63 ; 2.00]	[0.25 ; 1.30]		

Covariates at inclusion		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Previous and concomitant medications					
TCZ IV mono or in combination with a csDMARD at inclusion	N	93	220		
	Missing	1	0		
	TCZ monotherapy	46 (49.5%)	101 (45.9%)	1.00	0.565
	TCZ combined with csDMARDS	47 (50.5%)	119 (54.1%)	0.87 [0.53 - 1.41]	
Administration or not of corticoids at inclusion	N	93	220		
	Missing	1	0		
	No	54 (58.1%)	130 (59.1%)	1.00	0.866
	Yes	39 (41.9%)	90 (40.9%)	1.04 [0.64 - 1.71]	
Corticoids dose at inclusion (mg/day)	N	93	220	1.01 [0.96 - 1.06]	0.771
	Missing	1	0		
	Mean (SD)	2.74 (5.72)	2.58 (3.89)		
	Median	0.0	0.0		
	[Min ; Max]	[0.0 ; 40.0]	[0.0 ; 20.0]		
	[Q1 ; Q3]	[0.0 ; 5.0]	[0.0 ; 5.0]		
At least one previous biotherapy *	N	93	220		
	Missing	1	0		
	No	73 (78.5%)	162 (73.6%)	1.00	0.365
	Yes	20 (21.5%)	58 (26.4%)	0.77 [0.43 - 1.36]	
At least one previous treatment with MTX *	N	93	220		
	Missing	1	0		
	No	44 (47.3%)	103 (46.8%)	1.00	0.936
	Yes	49 (52.7%)	117 (53.2%)	0.98 [0.60 - 1.59]	
At least one previous other csDMARD *	N	93	220		
	Missing	1	0		
	No	84 (90.3%)	188 (85.5%)	1.00	0.247
	Yes	9 (9.7%)	32 (14.5%)	0.63 [0.29 - 1.38]	

* Only treatments taken within two years before inclusion have been taken into account for this analysis.

Tableau A3. Facteurs prédictifs du switch – Interactions – Population Principale.

Parameter	Covariates	OR and 95% CI	Wald p-value
Test 1			
Rhumatoïd nodules	Not ticked	1.00	0.142
	Ticked	3.11 [0.68 - 14.13]	
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months)		1.17 [1.05 - 1.31]	0.006
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months) * Rhumatoïd nodules		0.99 [0.96 - 1.03]	0.719
Test 2			
Rhumatoïd nodules	Not ticked	1.00	0.095
	Ticked	2.29 [0.86 - 6.09]	
DAS28-ESR (from DMP) in categories (V2)	<=3.2 (low disease activity / remission)	1.00	<.001
	>3.2 (moderate/severe disease activity)	0.27 [0.14 - 0.53]	
Rhumatoïd nodules * DAS28-ESR (from DMP) in categories (V2)		2.13 [0.42 - 10.79]	0.362
Test 3			
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months)		1.08 [0.95 - 1.23]	0.222
DAS28-ESR (from DMP) in categories (V2)	<=3.2 (low disease activity / remission)	1.00	0.001
	>3.2 (moderate/severe disease activity)	0.16 [0.05 - 0.49]	
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months) * DAS28-ESR (from DMP) in categories (V2)		1.02 [1.00 - 1.05]	0.085

Tableau A4. Facteurs prédictifs du switch – Analyses multivariées – Patients avec un DAS28-VS à l'inclusion $\leq 3,2$ – Population Principale.

Covariates kept in the final model		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Rhumatoïd nodules	N	77	131		
	Missing	0	0		
	Not ticked	67 (87.0%)	123 (93.9%)	1.00	0.112
	Ticked	10 (13.0%)	8 (6.1%)	2.21 [0.83 - 5.90]	
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months)	N	77	131	1.08 [0.95 - 1.23]	0.267
	Missing	0	0		
	Mean (SD)	33.9 (22.6)	30.0 (21.3)		
	Median	32	25		
	[Min ; Max]	[5 ; 115]	[0 ; 113]		
	[Q1 ; Q3]	[13 ; 53]	[13 ; 43]		

Tableau A5. Facteurs prédictifs du switch – Analyses multivariées – Patients avec un DAS28-VS à l'inclusion $> 3,2$ – Population Principale.

Covariates kept in the final model		SWITCH	NO-SWITCH	OR and 95% CI	Wald p-value
Rhumatoïd nodules	N	17	89		
	Missing	0	0		
	Not ticked	12 (70.6%)	82 (92.1%)	1.00	0.024
	Ticked	5 (29.4%)	7 (7.9%)	4.78 [1.23 - 18.55]	
IV TCZ treatment duration (before inclusion) (months)	N	17	89	1.37 [1.08 - 1.73]	0.009
	Missing	0	0		
	Mean (SD)	40.0 (25.4)	22.0 (22.5)		
	Median	37	16		
	[Min ; Max]	[4 ; 109]	[0 ; 69]		
	[Q1 ; Q3]	[21 ; 53]	[0 ; 41]		

Tableau A6. Questionnaire à l'inclusion sur les raisons du potentiel changement de voie d'administration du TCZ – Population Principale.

		Switch N=94	No-switch N=220	All N=314
1/ Regarding the treatment of your rheumatoid arthritis with ROACTEMRA®: b- Do you prefer from now thinking to switch to ambulatory subcutaneous route?	N	66	131	197
	Missing	0	1	1
	No	6 (9.1%)	99 (75.6%)	105 (53.3%)
	Yes	60 (90.9%)	32 (24.4%)	92 (46.7%)
2/ If you prefer to consider subcutaneous route : -a Personal and/or professional constraint of the monthly visit to hospital	N	57	27	84
	Missing	9	105	114
	Not ticked	17 (29.8%)	7 (25.9%)	24 (28.6%)
	Ticked	40 (70.2%)	20 (74.1%)	60 (71.4%)
2/ If you prefer to consider subcutaneous route : -b Scared of hospital	N	57	27	84
	Missing	9	105	114
	Not ticked	56 (98.2%)	26 (96.3%)	82 (97.6%)
	Ticked	1 (1.8%)	1 (3.7%)	2 (2.4%)
2/ If you prefer to consider subcutaneous route : -c To have a greater autonomy in the treatment of the disease	N	57	27	84
	Missing	9	105	114
	Not ticked	34 (59.6%)	16 (59.3%)	50 (59.5%)
	Ticked	23 (40.4%)	11 (40.7%)	34 (40.5%)
2/ If you prefer to consider subcutaneous route : -d Difficulties or pain during intravenous injections	N	57	27	84
	Missing	9	105	114
	Not ticked	51 (89.5%)	27 (100.0%)	78 (92.9%)
	Ticked	6 (10.5%)	0	6 (7.1%)
2/ If you prefer to consider subcutaneous route : -e In the interest of health economy	N	57	27	84
	Missing	9	105	114
	Not ticked	44 (77.2%)	18 (66.7%)	62 (73.8%)
	Ticked	13 (22.8%)	9 (33.3%)	22 (26.2%)
2/ If you prefer to consider subcutaneous route : -f Other (Please specify)	N	24	16	40
	Missing	42	116	158
	Not ticked	19 (79.2%)	15 (93.8%)	34 (85.0%)
	Ticked	5 (20.8%)	1 (6.3%)	6 (15.0%)

		Switch N=94	No-switch N=220	All N=314
3/ If you chose subcutaneous route, who will perform the injection? -a Yourself	N	62	12	74
	Missing	4	120	124
	Not ticked	33 (53.2%)	5 (41.7%)	38 (51.4%)
	Ticked	29 (46.8%)	7 (58.3%)	36 (48.6%)
3/ If you chose subcutaneous route, who will perform the injection? -b A visiting nurse	N	64	12	76
	Missing	2	120	122
	Not ticked	35 (54.7%)	7 (58.3%)	42 (55.3%)
	Ticked	29 (45.3%)	5 (41.7%)	34 (44.7%)
3/ If you chose subcutaneous route, who will perform the injection? -c A family member or a member of your entourage	N	64	12	76
	Missing	2	120	122
	Not ticked	56 (87.5%)	12 (100.0%)	68 (89.5%)
	Ticked	8 (12.5%)	0	8 (10.5%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -a Fear of injection / Fear of needle	N	8	102	110
	Missing	58	30	88
	Not ticked	8 (100.0%)	89 (87.3%)	97 (88.2%)
	Ticked	0	13 (12.7%)	13 (11.8%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -b Fear of allergic adverse events (Global reaction : urticaria, edema)	N	8	101	109
	Missing	58	31	89
	Not ticked	8 (100.0%)	67 (66.3%)	75 (68.8%)
	Ticked	0	34 (33.7%)	34 (31.2%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -c Frequency of injections (1 injection SC per week vs 1 injection per month with IV)	N	8	102	110
	Missing	58	30	88
	Not ticked	7 (87.5%)	69 (67.6%)	76 (69.1%)
	Ticked	1 (12.5%)	33 (32.4%)	34 (30.9%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -d Other subcutaneous treatments	N	8	101	109
	Missing	58	31	89
	Not ticked	8 (100.0%)	94 (93.1%)	102 (93.6%)
	Ticked	0	7 (6.9%)	7 (6.4%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -e Fear of a less closely follow up	N	8	103	111
	Missing	58	29	87
	Not ticked	7 (87.5%)	32 (31.1%)	39 (35.1%)
	Ticked	1 (12.5%)	71 (68.9%)	72 (64.9%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -f Absence of medical presence during injections	N	8	103	111
	Missing	58	29	87
	Not ticked	8 (100.0%)	47 (45.6%)	55 (49.5%)
	Ticked	0	56 (54.4%)	56 (50.5%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -g Possibility to meet and talk with other patients suffering of Rheumatoid Arthritis	N	8	102	110
	Missing	58	30	88
	Not ticked	8 (100.0%)	76 (74.5%)	84 (76.4%)
	Ticked	0	26 (25.5%)	26 (23.6%)
3/ You prefer staying with intravenous route: why? -h Other (Please specify)	N	8	73	81
	Missing	58	59	117
	Not ticked	7 (87.5%)	46 (63.0%)	53 (65.4%)
	Ticked	1 (12.5%)	27 (37.0%)	28 (34.6%)

		Switch N=94	No-switch N=220	All N=314
4/ Who would you contact in case of problem with your subcutaneous biotherapy? -a Your general practitioner	N	58	40	98
	Missing	8	92	100
	Not ticked	24 (41.4%)	28 (70.0%)	52 (53.1%)
	Ticked	34 (58.6%)	12 (30.0%)	46 (46.9%)
4/ Who would you contact in case of problem with your subcutaneous biotherapy? -b Your office-base rheumatologist	N	58	41	99
	Missing	8	91	99
	Not ticked	45 (77.6%)	28 (68.3%)	73 (73.7%)
	Ticked	13 (22.4%)	13 (31.7%)	26 (26.3%)
4/ Who would you contact in case of problem with your subcutaneous biotherapy? -c The hospital department of rheumatology in charge of your follow-up	N	58	41	99
	Missing	8	91	99
	Not ticked	10 (17.2%)	7 (17.1%)	17 (17.2%)
	Ticked	48 (82.8%)	34 (82.9%)	82 (82.8%)
4/ Who would you contact in case of problem with your subcutaneous biotherapy? -d The pharmaceutical firm	N	58	41	99
	Missing	8	91	99
	Not ticked	58 (100.0%)	41 (100.0%)	99 (100.0%)
	Ticked	0	0	0
4/ Who would you contact in case of problem with your subcutaneous biotherapy? -e Your pharmacist	N	57	41	98
	Missing	9	91	100
	Not ticked	57 (100.0%)	41 (100.0%)	98 (100.0%)
	Ticked	0	0	0

Tableau A7. Questionnaire à 6 mois chez les patients du groupe Switch – Population Principale.

		Switch N=94
1/ Are you still treated by subcutaneous route?	N	61
	Missing	5
	No	11 (18.0%)
	Yes	50 (82.0%)
3/ When did occurred the first visit to a rheumatologist after first subcutaneous administration?	N	0
	Missing	66
	1 month	0
	2 months	0
	3 months	0
4/ Who is in charge of the follow up of your rheumatoid arthritis since you switched to subcutaneous route? -a Your hospital rheumatologist	N	59
	Missing	7
	Not ticked	23 (39.0%)
	Ticked	36 (61.0%)
4/ Who is in charge of the follow up of your rheumatoid arthritis since you switched to subcutaneous route? -a Your office-based rheumatologist	N	59
	Missing	7
	Not ticked	35 (59.3%)
	Ticked	24 (40.7%)
5/ Who perform the injections? -a Yourself	N	59
	Missing	7
	Not ticked	32 (54.2%)
	Ticked	27 (45.8%)
5/ Who perform the injections? -b A visiting nurse	N	59
	Missing	7
	Not ticked	34 (57.6%)
	Ticked	25 (42.4%)
5/ Who perform the injections? -c A family member or a member of your entourage	N	59
	Missing	7
	Not ticked	53 (89.8%)
	Ticked	6 (10.2%)
6/ Did you feel as well supported by medical staff as when you were under intravenous route?	N	59
	Missing	7
	No	11 (18.6%)
	Yes	48 (81.4%)
7/ Did you receive an informative booklet about the subcutaneous form of your biotherapy?	N	57
	Missing	9
	No	3 (5.3%)
	Yes	54 (94.7%)

		Switch N=94
8/ Who did you contact when you encountered a problem with your subcutaneous biotherapy? -a Your general practitioner	N	59
	Missing	7
	Not ticked	36 (61.0%)
	Ticked	23 (39.0%)
8/ Who did you contact when you encountered a problem with your subcutaneous biotherapy? -b Your office-base rheumatologist	N	59
	Missing	7
	Not ticked	44 (74.6%)
	Ticked	15 (25.4%)
8/ Who did you contact when you encountered a problem with your subcutaneous biotherapy? -c The hospital department of rheumatology in charge of your follow-up	N	59
	Missing	7
	Not ticked	34 (57.6%)
	Ticked	25 (42.4%)
8/ Who did you contact when you encountered a problem with your subcutaneous biotherapy? -d The pharmaceutical firm	N	59
	Missing	7
	Not ticked	59 (100.0%)
	Ticked	0
8/ Who did you contact when you encountered a problem with your subcutaneous biotherapy? -e Your pharmacist	N	58
	Missing	8
	Not ticked	58 (100.0%)
	Ticked	0

AUTEUR : Nom : DARLOY

Prénom : Jean

Date de Soutenance : 16 avril 2018 à 18h00

Titre de la Thèse : Evaluation du maintien d'efficacité du tocilizumab lors de son passage de la voie d'administration intraveineuse à la forme sous-cutanée dans la polyarthrite rhumatoïde – Etude RoSwitch

Thèse – Médecine – Lille 2018

Cadre de classement : Médecine / Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, tocilizumab, voie d'administration, sous-cutanée, switch

Résumé :

Introduction : L'étude SUMMACTA a montré que la forme sous-cutanée (SC) du tocilizumab (TCZ) était non-inférieure à la voie intraveineuse (IV) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Toutefois, l'étude de passage de la voie IV à la forme SC du TCZ n'a pas été réalisée à ce jour en vraie vie sur le long terme et dans une large cohorte de patients présentant une PR. L'objectif principal était d'évaluer en vraie vie le maintien d'efficacité du TCZ SC 6 mois après le passage de la voie IV à la forme SC chez les patients présentant une PR. Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des patients et de la maladie, d'évaluer l'efficacité du traitement à 12 mois, d'analyser la maintenance thérapeutique à 6 et 12 mois, et enfin d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs du switch.

Méthodes : Nous avons analysé tous les patients du dossier médical partagé électronique du réseau RIC Nord de France traités par TCZ IV ou SC entre le 30 avril 2015 et le 15 janvier 2016. Le critère primaire était la proportion de patients restant dans leur catégorie d'activité DAS28-VS rémission/LDA ou passant dans une catégorie inférieure à 6 mois. Dans l'analyse principale, l'arrêt définitif du traitement avant 6 mois a été considéré comme un échec. Etant donné qu'il s'agissait d'une étude en vraie vie, et que le switch était la conséquence d'une décision partagée entre le patient et le rhumatologue, sans randomisation, un score de propension a été utilisé afin d'équilibrer les groupes Switch et No-Switch selon les caractéristiques à l'inclusion.

Résultats : Le maintien dans la catégorie DAS28-VS rémission/LDA ou l'amélioration de la catégorie DAS28-VS initiale à 6 mois ont été retrouvés chez 203 des 285 patients avec une évaluation pour le critère primaire (71%, IC 95% [66%-76%]) sans différence apparente entre les groupes (73%, IC 95% [63%-82%] pour le groupe Switch *versus* 70%, IC 95% [63%-77%] pour le groupe No-Switch). L'efficacité était également maintenue à 12 mois. Les taux de maintenance thérapeutique à 12 mois dans les groupes Switch et No-Switch étaient respectivement de 85% (IC 95% [76%-91%]) et de 92% (IC 95% [87%-95%]), sans différence significative ($p=0,555$). Aucun facteur clinique n'était associé au switch chez les patients en rémission/LDA à l'inclusion.

Conclusion : L'étude RoSwitch a montré le maintien d'efficacité du TCZ chez des patients présentant une PR passant de la voie IV à la forme SC.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur de Professeur René-Marc FLIPO

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Monsieur le Docteur Guy BAUDENS

Monsieur le Docteur Nicolas SEGAUD