



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation prospective du changement de l'HUMIRA® vers un  
biosimilaire de l'ADALIMUMAB dans une cohorte de patients  
atteints de MICI : acceptabilité et maintien à 1 an.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2023 à 16h00  
au Pôle Formation

**Par Gabrielle D'ABBUNDO**

---

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur Le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Assesseurs :**

**Madame Le Docteur Maria NACHURY**

**Monsieur Le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY**

**Directeur de thèse :**

**Madame Le Docteur Pauline WILS**

---



# **AVERTISSEMENT**

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

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
RÉSUMÉ.....	7
INTRODUCTION.....	9
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	11
I. Sélection des malades.....	11
II. Recueil des données.....	12
III. Objectifs de l'étude.....	14
IV. Analyses statistiques.....	14
RESULTATS.....	15
I. Caractéristiques de la population de l'étude.....	15
II. Caractéristiques de la cohorte « SWITCH ».....	20
III. Maintien des biosimilaires à 6 et 12 mois.....	24
1. Maintien à 6 mois.....	25
2. Maintien à 12 mois.....	26
3. Maintien à 6 et 12 mois dans la cohorte de patients atteints de MC.....	28
4. Facteurs associés au maintien.....	29
IV. Efficacité, tolérance et acceptabilité.....	30
1. Efficacité à 12 mois.....	31
2. Tolérance à 12 mois.....	32
3. Acceptabilité.....	34
DISCUSSION.....	36
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE.....	44
ANNEXES.....	50



## LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : ADALIMUMAB

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BS : Biosimilaire

CRP : C-reactive protein

EI : Effet indésirable

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

HBI : Harvey Bradshaw Index

IQR : Interquartile

IS : Immunosuppresseur

M6 : Consultation du 6<sup>ème</sup> mois

M12 : Consultation du 12<sup>ème</sup> mois

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

RCH : Recto-Colite Hémorragique

## RÉSUMÉ

**Contexte :** Depuis 2017, des biosimilaires de l'adalimumab (ADA) ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'acceptation du changement de l'HUMIRA® (« *switch* ») vers un biosimilaire de l'ADA, le maintien du biosimilaire initial et l'acceptabilité du *switch* à 1 an chez des patients atteints de MICI.

**Méthodes :** De juillet 2020 à septembre 2021, nous avons proposé le *switch* de l'HUMIRA® vers un des 5 biosimilaires disponibles lors de l'étude chez des patients atteints de MICI suivis au CHU de Lille, traités par HUMIRA® depuis plus de 6 semaines. Les patients qui acceptaient étaient suivis prospectivement pendant 1 an. Le maintien du biosimilaire initial et d'un biosimilaire de l'ADA étaient évalués à 12 mois selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs associés à l'acceptation du *switch* et au maintien du biosimilaire étaient identifiés par des tests de régression logistique (Chi-2). Les données d'efficacité et de tolérance étaient évaluées à 6 et 12 mois. A 12 mois, l'acceptabilité du *switch* était évaluée par un questionnaire.

**Résultats :** 97 patients (84 patients atteints de MC et 13 patients atteints de RCH) ont été inclus dans l'étude. 89/97 patients (91,8%) ont accepté le *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire dont 76 patients atteints de MC. La mauvaise opinion des génériques était le seul facteur associé au refus. Après 12 mois, 54 patients (60,4%) maintenaient le biosimilaire initial et 61 patients (71%) maintenaient un biosimilaire de l'ADA, sans facteur de maintien identifié. Les taux de rémission clinique à l'inclusion, à 6 et 12 mois restaient stables : 94,4%, 88,8% et 89,2%. La mauvaise tolérance au site d'injection était l'effet indésirable le plus fréquent (1/4 des patients) et à l'origine de 22/37 arrêts (59,5%). L'effet nocebo était peu fréquent (6,7%). Le

*switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire était considéré comme acceptable pour 31/38 patients évalués (81,6%).

**Conclusion :** Cette étude rapporte que la majorité des patients atteints de MICI (91,8%) accepte le *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA avec un taux de maintien du biosimilaire initial de 60,4% à 1 an. Les douleurs au point d'injection amènent à un arrêt du biosimilaire chez 1/4 des patients motivant des modifications de formulation. Le taux d'acceptabilité est élevé (81,6%) encourageant la prescription en pratique en clinique des biosimilaires de l'ADA.



## INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI) qui regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) affectent environ 7 millions de patients dans le monde (1), avec une prévalence mondiale en constante augmentation depuis plusieurs décennies, estimée à 1% en 2030 dans certaines régions du Monde (2,3). En France, les MICI affectent environ 300 000 patients en 2021 selon les dernières données disponibles de l'Assurance Maladie (4). Ces maladies évoluent par poussées et sont responsables d'une altération de la qualité de vie des patients. La prise en charge des patients atteints de MICI a considérablement été améliorée depuis l'avènement des anti-TNF dont l'adalimumab (ADA). L'ADA (disponible sous le nom commercialisé de HUMIRA®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2007 dans la MC et en 2012 dans la RCH après avoir démontré son efficacité clinique, biologique et endoscopique (5–12).

La prescription des biothérapies représente une des principales sources de coûts directs de santé chez les patients atteints de MICI dans les pays industrialisés, estimés à 75% des dépenses de santé dans la MC et 50% des dépenses de santé dans la RCH dans les 5 ans suivant le diagnostic (13,14). Lorsque le brevet d'une biothérapie expire, celui-ci tombe dans le domaine public. Des médicaments biologiques peuvent être développés pour être similaires à un médicament biologique de référence et sont appelés biosimilaires. Les biosimilaires présentent les mêmes caractéristiques que le médicament biologique de référence et doivent répondre à un processus d'évaluation strict : études de bioéquivalence, de pharmacocinétique et études cliniques de comparabilité en termes d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité. Leur intérêt est double : élargir l'offre de médicaments pour limiter les risques de rupture de stock et réduire les dépenses de santé tout en garantissant

la sécurité et la qualité des traitements. Une fois l'équivalence du biosimilaire démontrée dans une indication, celui-ci obtient une AMM pour toutes les indications déjà reconnues du médicament biologique de référence (15–17). Dans les MICI, le tout premier biosimilaire (CT-P13) est celui de l'infliximab, en 2015. Des études ont été menées chez les patients atteints de MICI confirmant les données d'efficacité des biosimilaires de l'infliximab (18–21) à l'origine des recommandations d'utilisation des biosimilaires dans les MICI par les sociétés savantes (ECCO)(22).

Les premiers biosimilaires de l'ADA ont obtenu l'AMM en 2017. De nombreuses études de phase III ont montré l'équivalence en termes d'efficacité, de tolérance, et d'immunogénicité du changement (« *switch* ») de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA (23–33). Même si les biosimilaires de l'ADA gardent la même forme d'administration que la molécule de référence (auto-injectables), ils peuvent différer entre eux par la taille de l'aiguille, la présence de citrate, de latex, les excipients utilisés et leur volume.

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué le maintien et l'acceptabilité du *switch* de l'HUMIRA® vers plusieurs biosimilaires de l'ADA chez les patients atteints de MICI. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le taux d'acceptation du changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA, le maintien à 1 an et les facteurs associés au maintien, et l'acceptabilité du *switch* à 1 an dans une cohorte de patients atteints de MICI. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de l'immunogénicité des biosimilaires de l'ADA.

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## I. Sélection des malades

Entre juillet 2020 et septembre 2021, nous avons mené une étude prospective dans le centre tertiaire en MICI du Centre Hospitalier de Lille incluant de façon consécutive tous les patients vus en consultation s'ils répondaient aux critères suivants : (1) être un homme ou une femme âgé(e) de plus de 18 ans, (2) atteint de MICI (MC ou RCH diagnostiquée selon les critères cliniques, morphologiques, endoscopiques et histologiques habituels), (3) recevant un traitement par HUMIRA® depuis plus de 6 semaines (induction complète terminée). Les patients ne pouvaient pas être inclus si : ils n'avaient jamais reçu d'HUMIRA®, ils présentaient une maladie sévère (HBI > 16 dans la MC ou score de Mayo > 7 dans la RCH) ou en cas de grossesse. Tous les patients recevaient au cours de la consultation par leur praticien référent et par une infirmière spécialisée en MICI des informations orales et écrites concernant les biosimilaires (nature, caractéristiques, intérêt économique en termes de santé publique...). Au terme de cette consultation, les patients qui acceptaient le *switch* de l'HUMIRA® par un biosimilaire choisissaient avec l'infirmière spécialisée en MICI parmi les 5 biosimilaires disponibles sur le marché au moment de l'étude (HULIO®, AMGEVITA®, IDACIO®, IMRALDI®, HYRIMOZ®, dont les caractéristiques sont décrites dans l'ANNEXE 1) et étaient ensuite suivis sur une période de 12 mois. Un formulaire était rempli par l'infirmière spécialisée en MICI pour tous les patients à l'inclusion (cf. ANNEXE 2), puis pour les patients qui acceptaient le *switch*, un autre formulaire était répété à 6 et à 12 mois (cf. ANNEXES 3 et 4). Le protocole a été approuvé par le DPO (Data Protection Officer) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (référence de l'étude n° 1204).

## II. Recueil des données

La date d'inclusion correspond à la date de la consultation avec le gastro-entérologue proposant le *switch*. Les données de chaque patient inclus étaient anonymisées. Les données étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé [SILLAGE] et par des formulaires dédiés à l'étude lors de la consultation initiale (M0), lors de la consultation à 6 mois (M6), et lors de la consultation à 12 mois (M12).

Chez les patients inclus, nous avons recueilli les caractéristiques suivantes à M0 : l'âge, le sexe, l'IMC, le statut tabagique, l'obtention du baccalauréat, la catégorie socio-professionnelle, l'opinion concernant les génériques et l'industrie pharmaceutique, le suivi de la recommandation de la vaccination antigrippale annuelle, le suivi dermatologique régulier, le suivi gynécologique annuel, le type de MICI, la date du diagnostic de MICI, la localisation selon la classification de Montréal, le phénotype selon la classification de Montréal et la présence de lésions ano-périnéales (pour les MC), la présence d'une ou plusieurs atteinte(s) extra-digestive(s), l'antécédent d'au moins une résection chirurgicale en lien avec la MICI, le nombre et le type de traitement immunosuppresseur auxquels les patients ont été exposés, le nombre et le type de biothérapie auxquelles les patients ont été exposés, l'antécédent de traitement par biosimilaire de l'INFLIXIMAB, la durée de suivi par le gastro-entérologue proposant le *switch*, le niveau de confiance envers le gastro-entérologue proposant le *switch*, la durée de traitement par HUMIRA®, le schéma posologique de l'HUMIRA®, la forme de l'HUMIRA® (stylo ou seringue), l'association avec des corticoïdes ou un immunosuppresseur au moment du *switch*, l'antécédent d'effet(s) indésirable(s) sous HUMIRA®, l'activité de la MICI selon les scores cliniques habituels (Harvey Bradshaw Index ou HBI pour la MC et score de Mayo partiel pour la RCH), les taux de CRP et de calprotectine fécale disponibles (datant de moins de trois mois). Les principales

questions des patients concernant les biosimilaires étaient rapportées et portaient sur : l'efficacité, la tolérance, la présence de données sûres ou l'expérience des autres patients. S'ils acceptaient le changement, le(s) motif(s) de choix du biosimilaire étai(en)t recueilli(s) parmi les items suivants : ressemblance à l'HUMIRA®, présence d'un bouton d'activation poussoir, présence d'un double clic indiquant la fin de l'injection, absence de bouton d'activation poussoir, préhension plus facile, packaging, visibilité de la fenêtre d'injection, influence par d'autre(s) patient(s) avec le même traitement, ou autre raison précisée.

Les patients étaient ensuite évalués lors d'une consultation par leur praticien référent et l'infirmière spécialisée en MICI à 6 mois et à 12 mois après le *switch*. Lors de ces consultations de suivi, nous avons collecté les données suivantes : le maintien ou non du biosimilaire, la date d'arrêt du biosimilaire et le(s) motif(s) d'arrêt, le retour à l'HUMIRA®, le changement vers un autre biosimilaire de l'ADA ou vers un autre traitement, les modifications de posologie (optimisation ou désescalade), l'ajout de corticoïdes ou d'immunosuppresseur, l'activité clinique de la MICI (HBI ou Mayo partiel). Les données biologiques suivantes ont été recueillies : le taux de CRP, le taux de calprotectine fécale, le taux résiduel d'adalimumab et/ou la présence d'anticorps anti adalimumab (datant de moins de trois mois). Au cours du suivi, nous avons recueilli la survenue ou non d'une chirurgie, d'une hospitalisation ou d'effet(s) indésirable(s) en rapport avec le biosimilaire de l'ADA. A 12 mois, nous avons collecté les dernières données endoscopiques et/ou morphologiques disponibles depuis le *switch*, et l'acceptabilité du *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire à l'aide d'un questionnaire à 5 items : bonne expérience, effet positif, sentiment d'obligation, effet négatif ou absence de différence.

Les patients étaient considérés en rémission clinique selon les scores cliniques habituels (HBI  $\leq$  4 pour MC ou Mayo partiel  $\leq$  1 pour RCH) ; en rémission biologique pour une CRP  $\leq$  5 mg/l ou calprotectine fécale  $\leq$  250  $\mu$ g/g.

### **III. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de l'étude était composite : (1) évaluer le taux d'acceptation du changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA dans une large cohorte prospective de patients atteints de MICI et les facteurs associés au *switch*, (2) le maintien du biosimilaire initialement introduit à 6 et 12 mois ainsi que les facteurs associés au maintien du biosimilaire, (3) et l'acceptabilité. Les objectifs secondaires de l'étude portaient sur (4) l'efficacité clinique, biologique du biosimilaire, et (5) la tolérance.

### **IV. Analyses statistiques**

Une analyse statistique descriptive a été effectuée sur la population incluse. Les variables continues ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQR), et les variables discrètes par la fréquence et le pourcentage. Le maintien du biosimilaire introduit et le maintien d'un biosimilaire de l'ADA ont été évalués à 12 mois selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs associés au refus du *switch* et au maintien du biosimilaire ont été identifiées au moyen des tests de régression logistique (Test de Chi-2) ; un  $p < 0.05$  était considéré comme statistiquement significatif.

# RESULTATS

## I. Caractéristiques de la population de l'étude

Entre juillet 2020 et septembre 2021, 97 patients avec une MICI ont été inclus consécutivement dans notre étude. Les données démographiques et les données cliniques des patients inclus sont présentées dans le Tableau 1. Les données relatives à l'exposition antérieure aux biosimilaires et les données socio-économiques sont présentées dans le Tableau 2. La Figure 1 résume le diagramme de flux de la population.

Parmi les 97 patients inclus, 51 étaient des hommes (52,6%), avec un IMC médian à 24,2 [IQR : 20,8 – 27,7], 20 patients (20,8%) étaient des fumeurs actifs, avec un âge médian au diagnostic de la MICI de 20 ans [IQR : 16,4 – 29,1], une durée médiane d'évolution de la maladie de 12,6 ans [IQR : 8,1 – 19,6] et un suivi médian par le gastro-entérologue proposant le *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de 5,7 ans [IQR : 2,5 – 7,9].

Parmi les 97 patients inclus, 84 patients (86,6%) avaient une MC, avec une localisation iléo colique [L3] pour 37 patients (44%), une atteinte ano-périnéale pour 27 patients (32,1%), et un phénotype fistulisant [B3] pour 39 patients (46,4%). Treize patients (13,4%) avaient une RCH, de localisation pancolique [E3] pour 8 patients (61,5%).

Vingt-cinq patients (25,8%) présentaient une atteinte extra digestive : 17 patients avaient une atteinte dermatologique et 17 patients avaient une atteinte rhumatologique. Quarante-huit patients (49,5%) avaient un antécédent d'au moins une résection chirurgicale en lien avec la MICI.

Quatre-vingt-douze patients (94,8%) avaient déjà été exposés aux immunosuppresseurs (thiopurines (81,5%), méthotrexate (19,6%), inhibiteurs des calcineurines (4,3%), thalidomide (1,1%)), et deux patients avaient déjà été exposés au tofacitinib (2,1%). Cinquante-six patients (57,7%) étaient naïfs d'anti-TNF avant l'introduction d'HUMIRA®. Parmi les 41 patients déjà exposés aux biothérapies, 40 patients (97,6%) avaient reçu de l'infliximab, 3 patients (7,3%) du vedolizumab, 5 patients (12,2%) de l'ustekinumab, et 2 patients (4,9%) du certolizumab.

Quatre-vingt-douze patients (94,8%) étaient considérés en rémission clinique avec un HBI  $\leq$  4 ou un score de Mayo  $\leq$  1. Pour les 7 autres patients, 3 patients (3,1%) avaient une activité légère (HBI entre 5 et 7 pour les MC ou score de Mayo entre 2 et 4 pour les RCH) et 2 patients (2,1%) avaient une activité modérée (HBI entre 8 et 16 pour les MC ou score de Mayo entre 5 et 6 pour les RCH). La CRP était disponible pour 90 patients (92,7%) et 74 patients (82,2%) avaient une CRP négative ( $\leq$  5 mg/l). Le taux de calprotectine fécale était disponible pour 18 patients (18,5%) et 13 patients avaient une calprotectine fécale négative ( $\leq$  250  $\mu$ g/g).

Lors de la consultation initiale, la durée médiane sous HUMIRA® était de 5,4 ans [IQR : 2,6 – 7,5 ; valeurs extrêmes 0,3 ans à 16,4 ans]. Quarante patients (41,2 %) étaient sous HUMIRA® optimisé, avec une durée médiane sous traitement optimisé de 1,8 ans [IQR : 1-3,2]. Les posologies optimisées étaient réparties de la façon suivante : 65% des patients à 40 mg/semaine, 22,5% des patients à 80 mg/2 semaines, 7,5% des patients à 80 mg/semaine et 5% des patients à 40 mg/10 jours. Neuf patients (9,3%) avaient déjà présenté au moins un effet indésirable non sévère à l'HUMIRA®. L'HUMIRA® était administré sous forme de seringue pour 16 patients (16,7%) et sous forme de stylo pour 80 patients (83,3%). L'adalimumabémie résiduelle était disponible pour 66 patients (68 %) avec une médiane à 7,75  $\mu$ g/ml [IQR : 5,425 -



12]. Trois patients (3,1%) avaient déjà été exposés à un biosimilaire de l'infliximab (INFLECTRA®).

Les principales questions des patients sur les biosimilaires portaient sur : l'efficacité (38,1%), l'existence de données sûres (8,2%), la tolérance (5,5%) mais presque la moitié des patients (45,4%) n'avait pas de question à l'issue des informations orales délivrées.

Soixante-dix patients (72,2%) avaient leur baccalauréat, 71 patients (73,2%) étaient des travailleurs actifs, 14 patients (14,4%) avaient une mauvaise opinion des génériques, 21 patients (21,9%) avaient une mauvaise opinion de l'industrie pharmaceutique, la moitié des patients suivait la recommandation de la vaccination annuelle antigrippale et 58 patients (59,8 %) suivaient la recommandation du suivi dermatologique régulier.

Figure 1: Diagramme de flux des malades inclus dans l'étude ; MC : Maladie de Crohn ; RCH : Rectocolite hémorragique

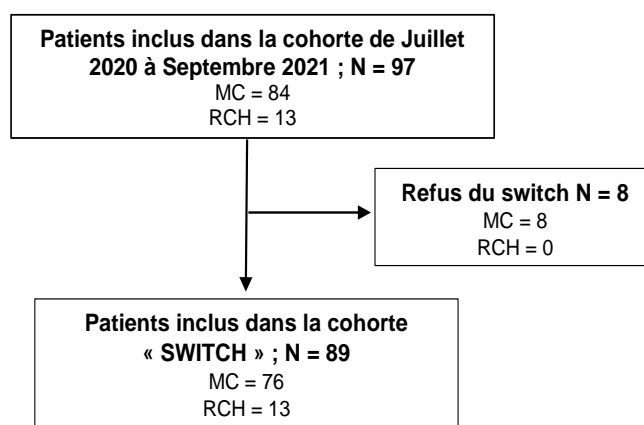


Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion, de la population « SWITCH » et de la population refus

	Population de l'étude (N=97)	Population de la cohorte « SWITCH » (N=89)	Population refus (N=8)
Homme, n (%)	51 (52,6 %)	48 (53,9 %)	3 (37,5 %)
IMC [kg/m <sup>2</sup> ], médiane [IQR]	24,2 [20,8 - 27,7]	24,4 [21,1-27,8]	21,7 [20,2-24,5]
Fumeur actif, n (%)	20/96 (20,8 %)	18/88 (20,5 %)	2/8 (25,0 %)
Âge au diagnostic de MICI (années), médiane [IQR]	20,2 [16,4 - 29,1]	20,4 [16,7-29,3]	19,6 [16,1-24,8]
Âge lors de la proposition de <i>switch</i> (années), médiane [IQR]	34,8 [27,4 - 44,4]	34,8 [28,7-46,6]	31,4 [23-39,3]
Durée d'évolution de la maladie avant la proposition de <i>switch</i> (années), médiane [IQR]	12,6 [8,1 - 19,6]	12,7 [8,2-19,7]	10 [4,4-13]
Durée de suivi par le même gastro-entérologue avant la proposition de <i>switch</i> (années), médiane [IQR]	5,7 [2,5 - 7,9]	6,0 [2,9-7,9]	2,4 [0,8-6,7]
Antécédent d'au moins une résection chirurgicale, n (%)	48 (49,5 %)	45 (50,6 %)	3 (37,5 %)
Antécédent d'exposition aux immunosuppresseurs, n (%)	92 (94,8 %)	84 (94,4 %)	8 (100,0 %)
Thiopurines	75 (81,5 %)	70 (83,3 %)	5 (62,5 %)
Méthotrexate	18 (19,6 %)	17 (20,2 %)	1 (12,5 %)
Inhibiteurs des calcineurines	4 (4,3 %)	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
Thalidomide	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Antécédent d'exposition au Tofacitinib, n (%)	2 (2,1 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Antécédent d'exposition aux biothérapies, autre que ADA, n (%)	41 (42,3 %)	36 (40,4 %)	5 (62,5 %)
Infliximab	40 (97,6 %)	35 (97,2 %)	5 (100,0 %)
Vedolizumab	3 (7,3 %)	3 (8,3 %)	0 (0,0 %)
Ustekinumab	5 (12,2 %)	5 (13,9 %)	0 (0,0 %)
Certolizumab	2 (4,9 %)	2 (5,6 %)	0 (0,0 %)
Autre	1 (2,4 %)	1 (2,8 %)	0 (0 %)
Maladie de Crohn, n (%)	<b>84 (86,6 %)</b>	<b>76 (90,5 %)</b>	<b>8 (9,5 %)</b>
Type d'atteinte, n (%)			
Iléale [Montréal L1]	41 (48,8 %)	38 (50,0 %)	3 (37,5 %)
Colique [Montréal L2]	6 (7,1 %)	6 (7,9 %)	0 (0,0 %)
Ileo colique [Montréal L3]	37 (44,0 %)	32 (42,1 %)	5 (62,5 %)
Tube digestif haut [Montréal L4]	8 (9,5 %)	7 (9,2 %)	1 (12,5 %)
Atteinte anopérinéale, n (%)	27 (32,1 %)	23 (30,3 %)	4 (50,0 %)
Phénotype, n (%)			
Inflammatoire [Montréal B1]	22 (26,2 %)	22 (28,9 %)	0 (0,0 %)
Sténosant [Montréal B2]	23 (27,4 %)	21 (27,6 %)	2 (25,0 %)
Fistulisant [Montréal B3]	39 (46,4 %)	33 (43,4 %)	6 (75,0 %)
Rectocolite hémorragique, n (%)	<b>13 (13,4 %)</b>	<b>13 (100,0 %)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>
Type d'atteinte, n (%)			
Rectite [E1]	2 (15,4 %)		
Colite gauche [E2]	3 (23,1 %)		
Pancolite [E3]	8 (61,5 %)		
Atteinte extra-intestinale, n (%)	25 (25,8 %)	23 (25,8 %)	2 (25,0 %)
Dermatologique	17 (68,0 %)	15 (65,2 %)	2 (100,0 %)

<b>Rhumatologique</b>	17 (68,0 %)	16 (69,6 %)	1 (50,0 %)
<b>Activité de la maladie (HBI MC / Mayo RCH)</b>			
<b>Rémission (HBI ≤ 4 / Mayo ≤ 1)</b>	92 (94,8 %)	84 (94,4 %)	8 (100,0 %)
<b>Activité légère (HBI 5-7 / Mayo 2-4)</b>	3 (3,1 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)
<b>Activité modérée (HBI 8-15 / Mayo 5-6)</b>	20 (2,1 %)	2 (2,2 %)	0 (0,0 %)
<b>Activité sévère (HBI ≥ 16 / Mayo ≥7)</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>CRP négative, n (%)</b>	74 (82,2 %)	68 (82,9 %)	6 (75 %)
<b>Non connue</b>	7	7	0
<b>Calprotectine fécale négative, n (%)</b>	13 (72,2 %)	12 (70,6 %)	0 (100,0 %)
<b>Non connue</b>	79	72	7
<b>Adalimumabémie résiduelle avant switch, médiane [IQR]</b>	7,75 [6,6]	7,05 [6,2]	12 [1,4]
<b>Non connue</b>	31	29	2
<b>Durée sous HUMIRA® avant la proposition de switch vers un BS (années), médiane [IQR]</b>	5,4 [2,6 - 7,5]	5,4 [2,5-7,5]	6,1 [3,4-7,4]
<b>Combithérapie au moment de l'introduction de l'HUMIRA®, n (%)</b>	29 (29,9 %)	27 (30,3 %)	2 (25,0 %)
<b>Seringue / Stylo, n (%)</b>	16 / 80 (16,7 %/83,3 %)	15/74 (16,9 %/83,1 %)	1/6 (14,3 %/85,7 %)
<b>Antécédent d'effet(s) indésirable(s) sous HUMIRA®</b>	9 (9,3 %)	8 (9,0 %)	1 (12,5 %)
<b>HUMIRA® optimisé au moment du switch</b>	40 (41,2 %)	35 (39,3 %)	5 (62,5 %)
<b>Durée sous HUMIRA® optimisé avant le switch (années), médiane [IQR]</b>	1,8 [1-3,2]	1,9 [1-2,8]	1 [1-5,4]
<b>Combithérapie au switch, n (%)</b>	10 (10,3%)	9 (10,1 %)	1 (12,5%)

Tableau 2 : Données socio-économiques relatives aux antécédents d'exposition aux biosimilaires et aux questions des patients au sujet des biosimilaires de l'ADA

	<b>Population de l'étude (N=97)</b>	<b>Population de la cohorte « SWITCH » (N=89)</b>	<b>Population refus (N=8)</b>
<b>Exposition antérieure aux biosimilaires de l'INFLIXIMAB, n (%)</b>	3 (3,1 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)
<b>Principales questions concernant les biosimilaires :</b>			
<b>Efficacité</b>	37 (38,1 %)	33 (37,1 %)	4 (50,0 %)
<b>Tolérance</b>	5 (5,1 %)	4 (4,5 %)	1 (12,5 %)
<b>Données sûres</b>	8 (8,2 %)	8 (9,0 %)	1 (12,5 %)
<b>Expérience des autres patients</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Aucune</b>	44 (45,4 %)	42 (47,2 %)	2 (25,0 %)
<b>Autre</b>	3 (3,1 %)	2 (2,2 %)	1 (12,5 %)
<b>Obtention du bac, n (%)</b>	70 (72,2 %)	65 (73,0 %)	5 (62,5 %)
<b>Travailleur actif, n (%)</b>	71 (73,2 %)	67 (75,3 %)	4 (50,0 %)
<b>Mauvaise opinion des génériques</b>	14 (14,4 %)	10 (11,2 %)	4 (50,0 %)
<b>Mauvaise opinion industrie pharmaceutique</b>	21 (21,9 %)	20 (22,7 %)	1 (12,5 %)
<b>Suivi de la recommandation de vaccination annuelle</b>	52 (53,6 %)	48 (53,9 %)	4 (50,0 %)
<b>Suivi de la recommandation de consultation dermatologique régulière</b>	58 (59,8 %)	52 (58,4 %)	6 (75,0 %)
<b>Suivi gynécologique annuel</b>	30/44 (68,2 %)	29/40 (72,5 %)	1/4 (25,0 %)

## **II. Caractéristiques de la cohorte « SWITCH »**

Parmi les 97 patients inclus, 89 patients (91,8%) ont accepté le changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA (76/84 patients (90,5%) atteints de MC et 13/13 patients (100%) atteints de RCH) ; les 8 patients refusant le *switch* avaient tous une MC.

### **Description de la cohorte « SWITCH »**

La population acceptant le changement (cohorte « SWITCH ») était composée d'hommes à 53,9%, avec une durée médiane de suivi de la MICI de 12,5 ans [IQR : 8,2-19,7], une durée médiane de suivi par le gastro-entérologue proposant le *switch* de 6 ans [IQR : 2,9-7,9], un antécédent d'exposition à une biothérapie autre que l'ADA de 40,4%. Un tiers des patients avait une atteinte anopérinéale, plus de la moitié avait une atteinte compliquée (B2/B3 : 71%) et plus de la moitié avaient un antécédent d'au moins une résection chirurgicale en lien avec leur MICI.

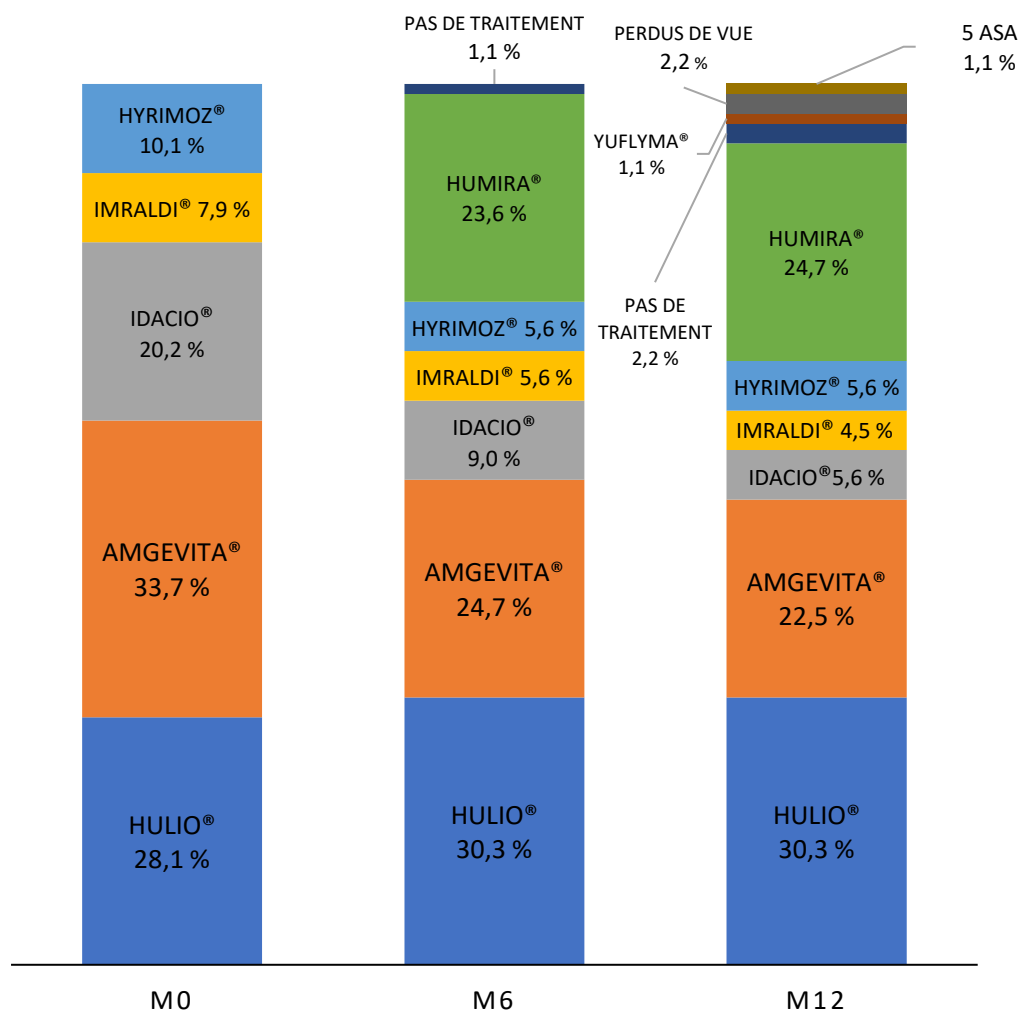
Quatre-vingt-quatre patients (94,4%) étaient en rémission clinique : 71/76 patients atteints de MC avaient un HBI  $\leq 4$  et tous les patients atteints de RCH avaient avec un score de Mayo  $\leq 1$ . Trois patients atteints de MC avaient une activité légère (HBI entre 5 et 7) et 2 patients atteints de MC avaient une activité modérée (HBI entre 8 et 15). La CRP était disponible pour 82 patients et était négative ( $\leq 5\text{mg/l}$ ) chez 68 patients (82,9%). La calprotectine fécale était disponible pour 17 patients et négative ( $\leq 250\mu\text{g/g}$ ) chez 12 patients (70,6%).

Trente-cinq patients (39,3%) avaient un schéma d'HUMIRA® optimisé au moment du *switch*. Neuf patients (10,1%) étaient en combothérapie. Trois patients (3,4%) avaient déjà été exposés à un biosimilaire de l'INFLIXIMAB (INFLECTRA®). Au changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire, 9 patients (10,1%) étaient en

combothérapie et 6 patients ont eu une modification de posologie : 3 patients sont passés de 80 mg/2 semaines à 40 mg/semaine, 2 patients ont eu une désescalade thérapeutique et un patient a été optimisé. Tous les patients ont gardé le même format d'administration du traitement : 74 sous forme stylo et 15 sous forme seringue.

La Figure 2 résume la répartition des biosimilaires : 30 patients (33,7%) ont choisi AMGEVITA®, 25 patients (28,1%) ont choisi HULIO®, 18 patients (20,2%) ont choisi IDACIO®, 9 patients (10,1%) ont choisi HYRIMOZ®, 7 patients (7,9%) ont choisi IMRALDI®.

Figure 2 : Répartition des biosimilaires à l'issue de la consultation initiale et évolution de la répartition des traitements au cours du suivi (M6 et M12)



Le motif principal de choix des biosimilaires était la ressemblance à l'HUMIRA®, que ce soit pour les biosimilaires sous forme stylo ou sous forme seringue.

Le Tableau 3 résume le(s) motif(s) de choix des biosimilaires par le patient.

Tableau 3 : Répartition des biosimilaires et motif principal de choix des biosimilaires

	N	%	Motif principal de choix	Autre(s) motif(s) notable(s)
<b>AMGEVITA®</b>	30	33,7		
<b>Stylo</b>	25	28,1	Ressemblance à HUMIRA®	Présence d'un bouton d'activation
<b>Seringue</b>	5	5,6	Pas de préférence déclarée	Ex aequo pour la ressemblance à l'HUMIRA®, La présence d'une aiguille plus fine et d'une aiguille sécurisée
<b>HULIO®</b>	25	28,1		
<b>Stylo</b>	23	25,8	Absence de bouton d'activation	
<b>Seringue</b>	2	2,2	Influence par d'autre(s) patient(s)	
<b>IDACIO®</b>	18	20,2		
<b>Stylo</b>	14	15,7	Ressemblance à HUMIRA®	Fenêtre d'injection plus visible
<b>Seringue</b>	4	4,5	Préhension plus simple	
<b>IMRALDI®</b>	7	7,9		
<b>Stylo</b>	6	6,7	Absence de bouton d'activation	Présence d'un double clic annonçant la fin de l'injection
<b>Seringue</b>	1	1,1	Ressemblance à HUMIRA®	
<b>HYRIMOZ®</b>	9	10,1		
<b>Stylo</b>	6	6,7	Ressemblance à HUMIRA®	Influence par d'autre(s) patient(s)
<b>Seringue</b>	3	3,4	Ressemblance à HUMIRA®	

### **Description de la population refusant le switch**

La population refusant le changement était uniquement composée de patients atteints de MC, majoritairement composée de femmes (62,5%), avec une durée médiane d'évolution de la MICI de 10 ans [IQR : 4,4-13], et une durée médiane de suivi par le gastro-entérologue proposant le *switch* plus courte que dans la cohorte qui a accepté le *switch* (2,4 ans [IQR : 0,8-6,7] vs 6 ans [IQR : 2,9-7,9]). 62,5% des patients avaient déjà été exposés à une biothérapie autre que l'ADA. La moitié des patients avait une atteinte ano-périnéale, contre 1/3 des patients qui acceptait le *switch*. Presque les trois quarts des patients avaient une atteinte fistulisante, et tous un phénotype compliqué, contre un peu plus de la moitié chez ceux qui acceptaient le *switch*. 62,5% des patients avaient un schéma d'HUMIRA® optimisé. Les 8 patients étaient tous en rémission clinique. La CRP était disponible chez tous les patients, et était négative ( $\leq 5\text{mg/l}$ ) chez 6 patients (75%). La calprotectine fécale n'était disponible

que pour un seul patient, et était positive (>250 µg/g). Aucun des patients refusant le *switch* n'avait déjà été exposé aux biosimilaires de l'INFLIXIMAB. Un seul patient (12,5%) était en combothérapie. La moitié des patients refusait de changer de traitement par facilité, 3 patients (37,5%) craignaient une perte d'efficacité et un patient (12,5%) craignait les effets secondaires des biosimilaires.

Seule la mauvaise opinion des génériques était significativement associée au refus du *switch* de l'HUMIRA® vers un de ses biosimilaires. L'âge, l'obtention du baccalauréat, le sexe, le statut professionnel, la mauvaise opinion de l'industrie pharmaceutique, le suivi de la vaccination antigrippale annuelle, le suivi dermatologique régulier, la durée de suivi par le même gastro-entérologue, la durée d'évolution de la MICI, l'antécédent de résection chirurgicale en lien avec la MICI, l'antécédent de biothérapie autre que l'ADA, la durée sous HUMIRA® et être sous HUMIRA® optimisé n'étaient pas significativement associés au refus du *switch* (Tableau 4). Pour le sous-groupe de patients atteints de MC, le phénotype compliqué et l'atteinte ano-périnéale n'étaient également pas significativement associés au refus du *switch*.

Tableau 4 : Facteurs associés à l'acceptation du *switch* dans la cohorte totale,  $p < 0,05$

Facteurs socio-démographiques et liée à la maladie	Odds Ratio	[95% Conf.Interval]	P>z
Âge	1.804777	.117466 27.72904	0.672
Obtention du Baccalauréat	.468102	.037204 5.889677	0.557
Sexe	.7914987	.1172674 5.342235	0.810
Travailleur actif	7.99562	.872556 73.26743	0.066
Mauvaise opinion des génériques	.0276557	.0015162 .5044385	0.015
Mauvaise opinion de l'industrie pharmaceutique	1.970431	.089563 43.35044	0.667
Suivi des recommandations de vaccination antigrippale annuelle	.8494504	.0965978 7.469794	0.883
Suivi dermatologique annuel	.4502917	.0576846 3.515022	0.447
Durée de suivi par le même gastro-entérologue (≥ 5,7 ans)	3.167825	.2817298 35.61966	0.350
Durée évolution de la MICI (≥ 12,6 ans)	.9517172	.069729 12.98981	0.970
Antécédent de résection chirurgicale en lien avec la MICI	2.804749	.359432 21.88625	0.325
Antécédent de biothérapie autre que ADA	.361945	.0189537 6.911788	0.499
Durée sous HUMIRA® en années (≥ 5,4 ans)	.4472817	.0200337 9.986216	0.612
ADA optimisé	.3307961	.0477055 2.293783	0.263

### III. Maintien des biosimilaires à 6 et 12 mois

La Figure 3A représente le maintien à 12 mois du biosimilaire initialement introduit et la Figure 3B représente le maintien à 12 mois d'un biosimilaire de l'ADA.

Figure 3A : Maintien du biosimilaire initialement prescrit dans la cohorte « SWITCH »

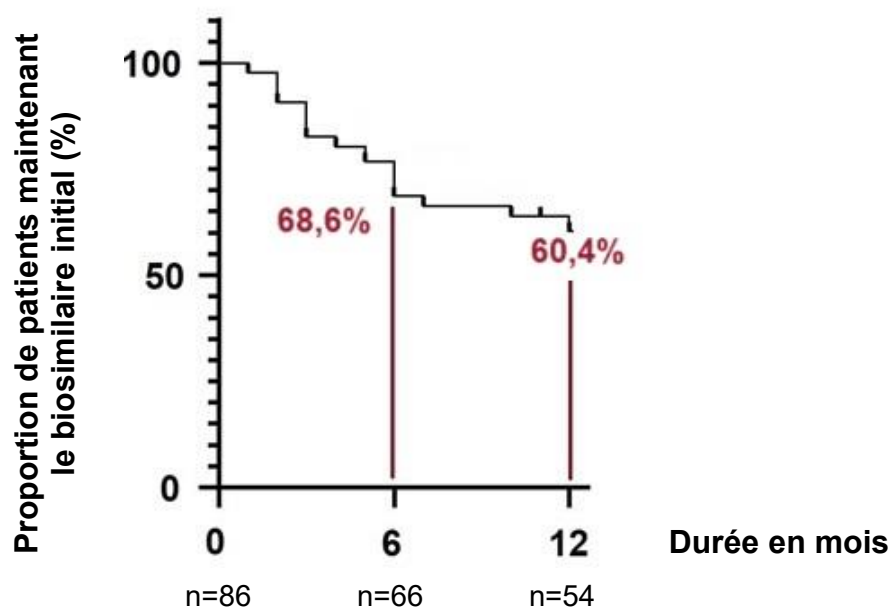
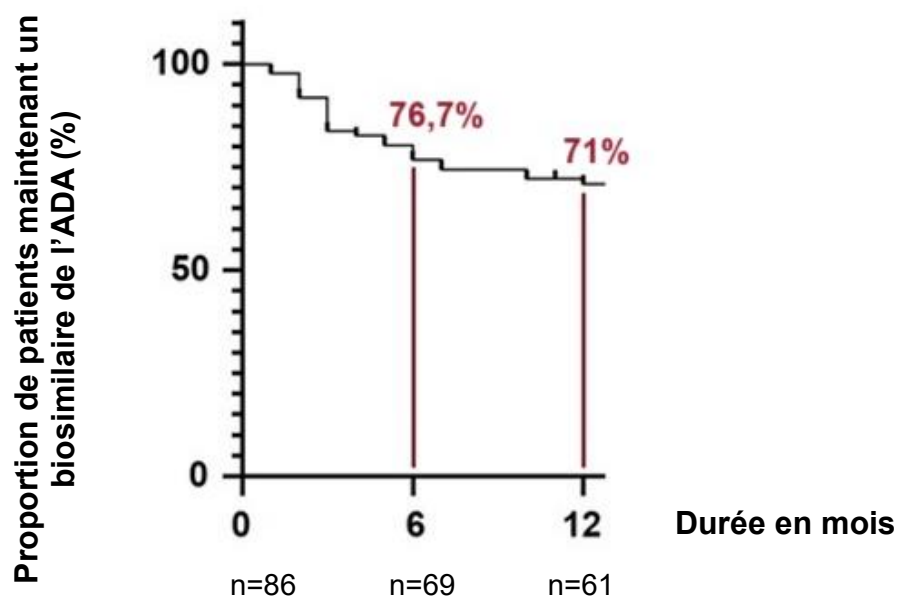


Figure 3B : Maintien d'un biosimilaire de l'ADA dans la cohorte « SWITCH »





## **1. Maintien à 6 mois**

Après une durée médiane de suivi de 6 mois [IQR : 5-6], 30 des 89 patients (33,7%) qui avaient accepté le *switch* ont arrêté le biosimilaire initialement introduit : 8 patients (9%) ont changé vers un autre biosimilaire (HULIO® n= 6, IDACIO® n=1 et AMGEVITA® n=1), 21 patients (23,6%) sont retournés sous HUMIRA® et un patient (0,3%) a arrêté tout traitement de sa MICI.

Plusieurs motifs d'arrêt pouvaient être signalés par patient : 18/30 patients (60%) ont arrêté pour mauvaise tolérance au point d'injection : 5/18 patients traités par AMGEVITA® sous forme stylo, 9/18 patients traités par IDACIO® dont 7 patients sous forme stylo, 1/18 patient traité par IMRALDI® sous forme stylo, 3/18 patients traités par HYRIMOZ® dont 2 patients sous forme stylo. Aucun patient traité par HULIO® ne l'a arrêté pour ce motif. Un patient a arrêté le biosimilaire pour eczéma (HULIO®), un patient pour psoriasis induit par les anti-TNF (AMGEVITA®) et un patient pour douleurs articulaires (IMRALDI®). Quatre patients (13,3%) ont arrêté pour des difficultés d'utilisation du dispositif : 3 patients traités par AMGEVITA® sous forme stylo, et un patient traité par IMRALDI® sous forme stylo. Cinq patients (16,7%) ont arrêté pour perte d'efficacité : 3 patients traités par IDACIO®, un patient traité par AMGEVITA® et un patient traité par HULIO®. Deux patients (6,7%) ont arrêté en raison d'une mauvaise observance. Quatre patients (13,3%) ont arrêté le biosimilaire pour douleurs abdominales sans critère objectif d'activité de la maladie et nous avons considéré un potentiel effet nocebo.

Les courbes de Kaplan-Meier retrouvaient à 6 mois, un taux de maintien du biosimilaire initialement introduit à 68,6% et un taux de maintien d'un biosimilaire de l'ADA à 76,7%.

## **2. Maintien à 12 mois**

Après une durée médiane de suivi de 12 mois [IQR : 11-14], 35 patients (39,3%) ont arrêté le biosimilaire initialement introduit et 2 patients ont été perdus de vue (2,2%) entre 6 et 12 mois. Parmi les 59 patients maintenant le biosimilaire initial à M6, 52 patients (88,1%) ont conservé ce même biosimilaire à M12 mais 5 patients (8,4%) l'ont arrêté à M12. Parmi les 8 patients qui changeaient pour un 2<sup>ème</sup> biosimilaire à M6, 6 patients l'ont maintenu à M12, 1 patient est retourné sous HUMIRA® et 1 patient a changé pour un 3<sup>ème</sup> biosimilaire à M12.

Entre M6 et M12, 4 patients (57,1%) ont arrêté le biosimilaire initial pour mauvaise tolérance au point d'injection : un patient traité par AMGEVITA® sous forme stylo, 2 patients traités par IDACIO® sous forme stylo et un patient traité par IMRALDI® sous forme stylo. Un patient traité par AMGEVITA® a arrêté le biosimilaire pour perte d'efficacité. Deux patients (HULIO®, n=1 et IMRALDI®, n=1) ont arrêté le biosimilaire pour douleurs abdominales sans critère objectif d'activité de la maladie et nous avons considéré un effet nocebo. Un patient traité par HULIO® a arrêté le biosimilaire devant une rémission profonde avec désescalade thérapeutique par FIVASA®.

Au total, les patients sont soit retournés sous HUMIRA® (n=22, soit 25,7% de la cohorte « SWITCH »), soit ont changé pour un 2<sup>ème</sup> biosimilaire à M6 ou M12 (n=9, soit 10,1%) soit ont changé 2 fois de biosimilaire à M6 et M12 (n=1, soit 1,1%), soit ont arrêté le traitement par biothérapie de leur MICI en raison d'une mauvaise observance (n=2, soit 2,2%) ou soit ont eu une désescalade thérapeutique (n=1, soit 1,1%).

Les courbes de Kaplan-Meier retrouvaient à 12 mois un taux de maintien du biosimilaire initialement introduit à 60,4% et un taux de maintien d'un biosimilaire de l'ADA à 71%.

Le tableau 5 résume les motifs conduisant à l'arrêt du biosimilaire au cours de l'étude. Plusieurs motifs d'arrêt pouvaient être signalés par patient. Au total, 22/89 patients (25%) ont arrêté le biosimilaire devant une mauvaise tolérance au point d'injection, 6/89 patients (6,7%) l'ont arrêté pour perte d'efficacité et 6/89 patients (6,7%) l'ont arrêté pour effet nocebo.

Au cours du suivi, nous avons observé une évolution de la répartition des biosimilaires (Figure 1) : la proportion de patients sous HULIO® est restée stable (environ 30%), la proportion de patients sous AMGEVITA® est passée de 33,7% à 22,5%, la proportion de patients sous IDACIO® a été divisée par 4 (passée de 20,2% à 5,6%), la proportion de patients sous IMRALDI® a presque été divisée par 2 (passée de 8% à 4,5%), la proportion de patients sous HYRIMOZ® a été divisée par 2 (passée de 10,1% à 5,6%) mais surtout environ 25% des patients étaient retournés sous HUMIRA®. Nous avons également observé un patient sous YUFLYMA® dont l'AMM a été obtenue au cours de l'étude.

Tableau 5 : Répartition des motifs d'arrêt conduisant à l'arrêt du biosimilaire de l'ADA au cours de l'étude parmi la population « SWITCH » (n=44 concernant 37 arrêts de biosimilaires)

Motif(s) conduisant à l'arrêt du biosimilaire	TOUS	HULIO®	AMGEVITA®	IDACIO®	IMRALDI®	HYRIMOZ®
<b>Arrêt de biosimilaire, n (%)</b>	37 (41,5)	6 (6,7)	11 (12,5)	13 (14,6)	3 (3,4)	4 (4,5)
<b>EI infectieux</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>EI dermatologique</b>	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
<b>EI rhumatologique</b>	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Mauvaise tolérance au point d'injection</b>	22 (24,7)	0 (0)	6 (6,7)	11 (12,4)	2 (2,2)	3 (3,4)
<b>Perte d'efficacité</b>	6 (6,7)	1 (1,1)	2 (2,2)	3 (3,4)	0 (0)	0 (0)
<b>Difficulté d'utilisation du dispositif</b>	4 (4,5)	0 (0)	3 (3,4)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
<b>Mauvaise observance</b>	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)
<b>Rémission profonde</b>	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Effet nocebo</b>	6 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Chirurgie</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Hospitalisation</b>	0 (0)	3 (3,4)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)

### 3. Maintien à 6 et 12 mois dans la cohorte de patients atteints de MC

La Figure 4A représente le maintien à M12 du biosimilaire initialement introduit dans la population MC et la Figure 4B représente le maintien à M12 d'un biosimilaire de l'ADA dans la population MC.

Figure 4A : Maintien du biosimilaire initialement prescrit dans la population MC

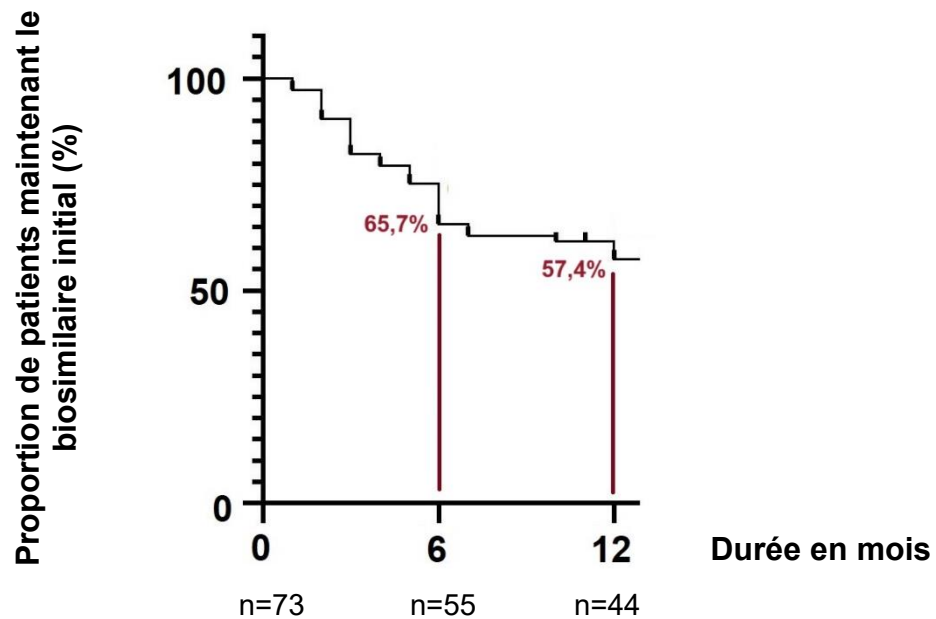
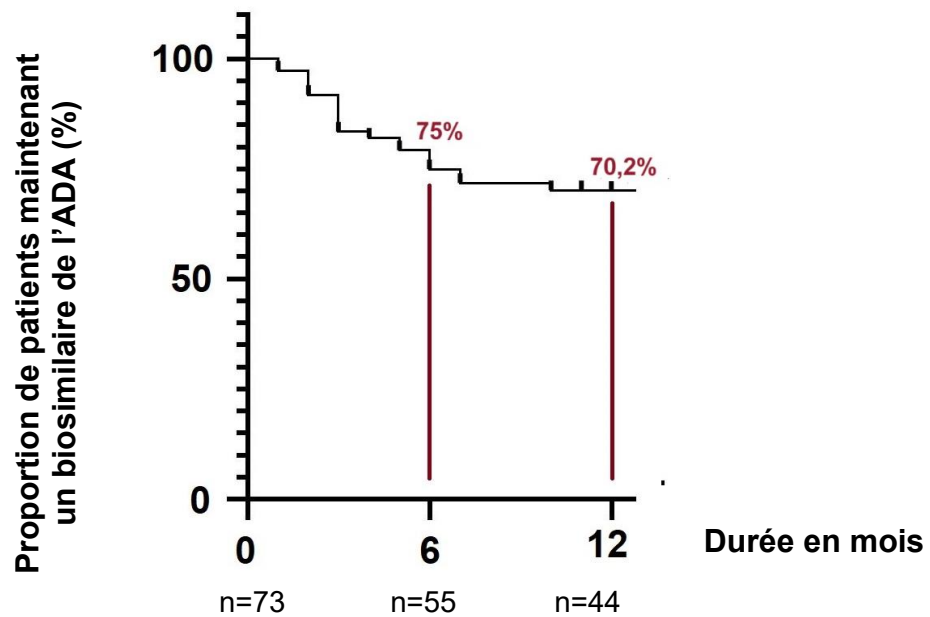


Figure 4B : Maintien d'un biosimilaire de l'ADA dans la population MC



Chez les 76 patients atteints de MC (85,4 % de la cohorte totale), les données de maintien à 6 et 12 mois étaient similaires à la cohorte totale. Les courbes de Kaplan-Meier retrouvaient un taux de maintien du biosimilaire initialement prescrit à 65,7% à M6, et à 57,4% à M12, et un taux de maintien d'un biosimilaire de l'ADA à 75% à M6 et à 70,2% à M12. (Figures 4A et 4B).

#### **4. Facteurs associés au maintien**

Aucun facteur clinique ou socio-démographique n'était significativement associé au maintien du biosimilaire initialement introduit ou au maintien d'un biosimilaire de l'ADA à 12 mois. Les résultats étaient similaires dans la cohorte de patients atteints de MC (Tableaux 6A et 6B).

*Tableau 6A : Facteurs de maintien du biosimilaire initial dans la cohorte « SWITCH », p < 0,05*

<b>Facteurs associés au maintien du biosimilaire initial dans la cohorte totale</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>Intervalle de confiance 95%</b>		<b>P &gt; z</b>
Âge	.708457	.2695345	1.862141	0.485
Sexe	1.391855	.6548761	2.958209	0.390
Obtention du baccalauréat	.4966977	.162647	1.516834	0.219
Travailleur actif	1.30298	.4902923	3.462744	0.596
Mauvaise opinion des génériques	1.101801	.3097989	3.918557	0.881
Mauvaise opinion industrie pharmaceutique	1.327939	.4725908	3.731391	0.591
Suivi recommandation annuelle de la vaccination antigrippale	.9989375	.4124746	2.419243	0.998
Suivi dermatologique régulier	.7776883	.3412585	1.772261	0.550
Temps de suivi par le même gastro-entérologue (> 6 ans)	1.005349	.3859533	2.61878	0.991
Durée d'évolution de la maladie (> 12,7 ans)	.4427679	.1653832	1.185389	0.105
Type de MICI (MC vs RCH)	.3505648	.075797	1.62138	0.180
Antécédent d'au moins une résection chirurgicale en lien avec la MICI	.6367762	.2947532	1.375673	0.251
Antécédent de traitement par biothérapie autre que ADA	1.746035	.725702	4.200951	0.213
Longue durée sous HUMIRA® (> 5,4 ans)	1.505794	.6551585	3.460864	0.335
Optimisation HUMIRA®	.8830329	.3810198	2.046474	0.772
Rémission clinique	.3782333	.0781969	1.82949	0.227

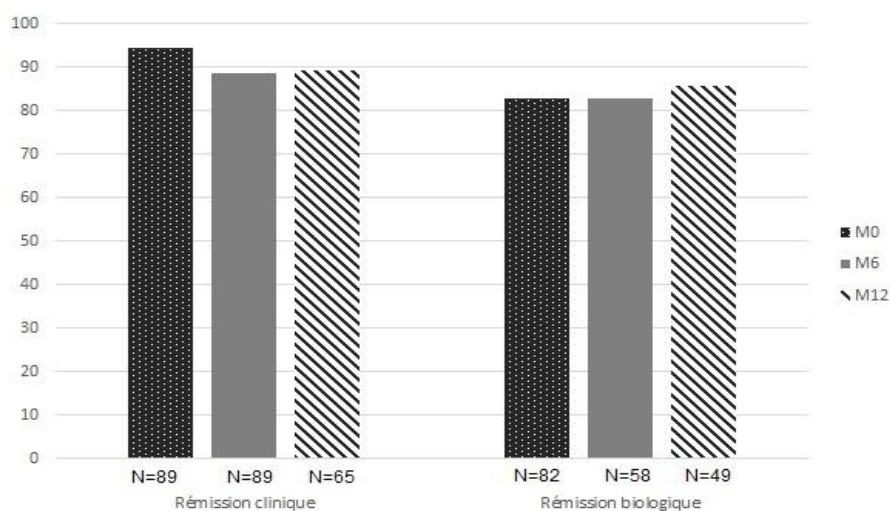
Tableau 6B : Facteurs de maintien d'un biosimilaire dans la cohorte « SWITCH »,  $p < 0,05$

Facteurs de maintien d'un biosimilaire dans la cohorte totale	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95%		P > z
Âge	.787826	.2265984	.2265984	0.708
Sexe	1.234386	.4933819	.4933819	0.653
Obtention du baccalauréat	.5588177	.1464175	.1464175	0.394
Travailleur actif	1.247576	.3969155	.3969155	0.705
Mauvaise opinion des génériques	2.210285	.5693666	.5693666	0.252
Mauvaise opinion industrie pharmaceutique	.5089199	.1248573	.1248573	0.346
Suivi recommandation annuelle de la vaccination antigrippale	.8344768	.307791	.307791	0.722
Suivi dermatologique régulier	.6954196	.2617212	.2617212	0.466
Temps de suivi par le même gastro-entérologue (> 6 ans)	.7128344	.2184509	.2184509	0.575
Durée d'évolution de la maladie (> 12,7 ans)	.4596208	.1302851	.1302851	0.227
Type de MICI (MC vs RCH)	.5945004	.1222844	.1222844	0.519
Antécédent d'au moins une résection chirurgicale en lien avec la MICI	1.00717	.3915396	.3915396	0.988
Antécédent de traitement par biothérapie autre que ADA	2.109683	.7319267	.7319267	0.167
Longue durée sous HUMIRA® (> 5,4 ans)	1.47189	.5356147	.5356147	0.454
Optimisation HUMIRA®	.8747055	.3276673	.3276673	0.789
Rémission clinique	.4631969	.0673426	.0673426	0.434

#### IV. Efficacité, tolérance et acceptabilité

La Figure 5 représente les taux de rémission clinique définie par un score HBI  $\leq 4$  pour les patients atteints de MC ou score Mayo partiel  $\leq 1$  pour les patients atteints de RCH et biologique définie par un taux de CRP  $\leq 5$  mg/l, à M0, à M6 et à M12.

Figure 5 : Répartition des patients en rémission clinique et biologique à l'inclusion (M0), à 6 mois (M6) et à 12 mois (M12)



## 1. Efficacité à 12 mois

### Efficacité clinique

Quatre-vingt-quatre patients (94,4%) étaient en rémission clinique ( $HBI \leq 4$  ou Mayo  $\leq 1$ ) à M0. Parmi ces patients, 79 patients (88,8%) maintenaient une rémission clinique à 6 mois et 58/65 patients (89,2%) maintenaient une rémission clinique à 12 mois. A M12, 7 patients (10,8%) présentaient une activité légère à modérée et aucun patient n'avait d'activité sévère de leur maladie.

Seize patients (18%) ont présenté une poussée clinique.

Une désescalade thérapeutique (baisse de la posologie de l'ADA ou arrêt d'un IS) a été observée chez 8 patients (9%) tout en maintenant le biosimilaire.

Durant les 12 mois de suivi, 13 patients (14,6%) ont été optimisés à : 40mg/semaine pour 6 patients (6,7%), 80mg/semaine pour 4 patients (4,5%), 80 mg/14 jours pour 2 patients (2,2%) et 40 mg/10 jours pour un patient (1,1%). L'introduction d'une corticothérapie a été nécessaire chez 5 patients (5,6%) et l'introduction d'un immunosuppresseur a été nécessaire chez 2 patients (2,2%).

Le biosimilaire de l'ADA initialement introduit a été interrompu chez 6 patients en raison d'une perte d'efficacité clinique ou biologique, et le retour vers l'HUMIRA® a été observé pour 3 de ces patients.

Au cours du suivi, 2 patients (3,1%) ont été hospitalisés. Un patient a été hospitalisé pour une sténose pylorique inflammatoire symptomatique ayant justifié une dilatation endoscopique et un patient a présenté un syndrome occlusif traité médicalement. Le biosimilaire reçu au moment de l'hospitalisation était poursuivi.

Au cours du suivi, aucun patient n'a été opéré.

### **Efficacité biologique**

A M0, le dosage de la CRP était disponible pour 82 patients (92,1%). Soixante-huit patients (82,9%) avaient un taux de CRP négative ( $\leq 5$  mg/l). A M6, le dosage de la CRP était disponible pour 58 patients (65,1%) et 48 patients (82,7%) avaient une CRP négative. A M12, le dosage de la CRP était disponible pour 49 patients (75,4%) et 42 patients (85,7%) avaient une CRP négative.

A M0, 12 patients avaient une CRP positive et ont eu un nouveau dosage au cours de leur suivi. Parmi eux, 6 patients normalisaient leur taux de CRP entre 6 et 12 mois de suivi. A 12 mois, 49 patients avaient un dosage du taux de CRP et 42 patients avaient une CRP négative.

A M0, le dosage de calprotectine fécale était disponible pour 17 patients (19%) et était négative ( $\leq 250$   $\mu$ g/g) chez 12 patients (70,6%). A M12, le dosage de calprotectine fécale était disponible pour 11 patients (17%) et était négative chez 9 patients (81,8%).

### **Efficacité morphologique et/ou endoscopique**

Parmi les 65 patients suivis jusqu'au terme de l'étude, 15 patients (23%) ont réalisé un examen endoscopique de réévaluation et 26 patients (40%) ont réalisé un examen morphologique (Entéro-IRM / Entéro-TDM / IRM périnéale). Une aggravation des lésions en endoscopie était retrouvée chez 5/15 patients (33,3 %) et une aggravation des lésions en imagerie était retrouvée chez 2/26 patients (7,7%).

## **2. Tolérance à 12 mois**

Le tableau 7 représente les événements indésirables conduisant à l'arrêt du biosimilaire. La mauvaise tolérance au point d'injection était le motif d'arrêt du biosimilaire le plus fréquent (22/37 arrêts, soit 59,5%), surtout avec l'administration par



stylo (86,3%) et principalement rapporté avec IDACIO® (n=11, dont 9 patients sous forme stylo et 2 patients sous forme seringue, représentant la moitié des arrêts des biosimilaires pour ce type d'effet indésirable et 84,5% des motifs d'arrêt d'IDACIO®), avec HYRIMOZ® (n=3, dont 2 patients sous forme stylo et 1 patient sous forme seringue représentant 13,6% des arrêts pour ce type d'effet indésirable et 75% des motifs d'arrêt d'HYRIMOZ®) et avec AMGEVITA® (n=6, tous sous forme stylo représentant 27% des motifs d'arrêt des biosimilaires pour ce motif et 54,5% des motifs d'arrêt d'AMGEVITA®).

L'effet nocebo était le deuxième motif d'arrêt (6/37 patients soit 16,2%). 4/37 patients (10,8%) ont arrêté en raison de difficulté d'utilisation du dispositif (3 patients sous AMGEVITA® sous forme stylo et 1 patient sous IMRALDI® sous forme stylo). Un cas d'eczéma sous anti-TNF a été rapporté (HULIO®, n=1), et un cas de psoriasis induit par les anti-TNF a été rapporté (AMGEVITA®, n=1).

L'adalimumabémie résiduelle et la recherche d'anticorps anti-adalimumab étaient disponibles pour 38 patients (58,5%) à M12. Aucun cas d'immunisation n'a été retrouvé.

Tableau 7 : Répartition par biosimilaire des effet(s) indésirable(s) (n=31) conduisant à leur arrêt (n=37)

MOTIFS D'ARRÊT(S) DES BIOSIMILAIRES	TOUS	HULIO®	AMGEVITA®	IDACIO®	IMRALDI®	HYRIMOZ®
Arrêts de biosimilaire, n (%)	37 (100)	6 (16,2)	11 (30)	13 (35)	3 (8)	4 (11)
Arrêts des biosimilaires pour EI, n (%)	31 (84)	4 (66,7)	9 (81,9)	12 (92,3)	3 (100)	3 (75)
EI infectieux	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EI dermatologique	2 (5,5)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
EI rhumatologique	1 (2,7)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mauvaise tolérance au point d'injection	<b>22 (59,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (54,5)</b>	<b>11 (84,5)</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>3 (75)</b>
<i>Stylo</i>	19 (86,3)	0 (0)	6 (54,5)	9 (81,9)	2 (100)	2 (66,7)
<i>Seringue</i>	3 (13,6)	0 (0)	0 (0)	2 (18,1)	0 (0)	1 (33,3)
Difficulté d'utilisation du dispositif	4 (10,8)	0 (0)	3 (27,2)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
<i>Stylo</i>	4 (100)	0 (0)	3 (27,2)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
<i>Seringue</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Effet nocebo	<b>6 (16,2)</b>	<b>3 (50)</b>	<b>1 (9)</b>	<b>1 (7,7)</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0 (0)</b>
Chirurgie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hospitalisation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Le Tableau 8 résume l'ensemble des effets indésirables survenus au cours de l'étude. Trente-neuf effets indésirables ont été reportés au cours de l'étude. Les douleurs au site du point d'injection restaient l'effet indésirable le plus fréquent (n=23/89, soit 25,8%).

Tableau 8 : Survenue d'effets indésirables au cours de l'étude pour chacun des biosimilaires

SURVENUE D'UN EFFET INDESIRABLE AU COURS DE L'ETUDE	TOUS	HULIO® N=31	AMGEVITA® N=31	IDACIO® N=19	IMRALD I® N=7	HYRIMOZ® N=9
<b>Effets indésirables rapportés, n (%)</b>	<b>39</b>	7 (22,6)	12 (38,7)	13 (68,4)	5 (71,4)	3 (33,3)
Effet indésirable infectieux, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Effet indésirable rhumatologique, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,2)	0 (0)
Effet indésirable dermatologique, n (%)	2 (2,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Mauvaise tolérance au point d'injection, n (%)</b>	<b>23 (25,8)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (19,4)</b>	<b>12 (63,2)</b>	<b>2 (28,6)</b>	<b>3 (33,3)</b>
<i>Stylo, n (%)</i>	20 (95,6)	0 (0)	6 (100)	10 (83,3)	2 (100)	2 (66,7)
<i>Seringue, n (%)</i>	3 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	1 (33,1)
<b>Difficulté d'utilisation du dispositif, n (%)</b>	<b>4 (4,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (14,3)</b>	<b>0 (0)</b>
<i>Stylo, n (%)</i>	4 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
<i>Seringue, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Effet placebo, n (%)</b>	<b>6 (6,7)</b>	<b>9 (9,7)</b>	<b>1 (3,2)</b>	<b>1 (5,3)</b>	<b>1 (14,3)</b>	<b>0 (0)</b>
Chirurgie, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hospitalisation, n (%)	2 (2,2)	2 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Présence d'anticorps anti-ADA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

### 3. Acceptabilité

A l'issue de l'étude, nous avons évalué l'acceptabilité du changement vers un biosimilaire. Trente-huit patients (60%) qui maintenaient un biosimilaire de l'ADA ont répondu à l'enquête : 25/38 patients (65,8%) ont eu une bonne expérience du *switch* (HULIO®, n=10 ; AMGEVITA®, n=7 ; IDACIO®, n=5 ; IMRALDI®, n=2 ; HYRIMOZ®, n=1), 1/38 patient (2,6%) a rapporté un effet positif à ce changement (HULIO®, n=1), 1/38 patient (2,6%) a décrit un sentiment d'obligation (AMEGVITA®, n=1), 6/38 patients (15,8%) ont rapporté un effet négatif à ce changement (AMGEVITA®, n=3 ; HULIO®, n=1 ; IDACIO®, n=1 et IMRALDI®, n=1), 1/38 patient (2,6%) ne voyait pas

de différence (HULIO®, n=1) et 4 patients (10,5%) n'avaient pas d'avis. Au terme de l'étude, le changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire a été considéré comme acceptable pour 31/38 patients, soit un taux d'acceptabilité de biosimilaire à 81,6%.

## DISCUSSION

Depuis bientôt 5 ans, des biosimilaires de l'ADALIMUMAB sont disponibles et ont obtenu l'AMM pour les mêmes indications que la molécule de référence chez les patients atteints de MICI. Des études cliniques de phase III ont été menées dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis en plaque ne montrant aucune différence significative entre le médicament biologique de référence et les biosimilaires de l'ADA en termes d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité (24,29,33). A notre connaissance, aucune étude dans les MICI n'a étudié l'acceptabilité du changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA et son maintien. Il s'agit ici de la première étude prospective de vie réelle en France qui évalue le taux d'acceptation du *switch* de l'HUMIRA® vers un des cinq biosimilaires de l'ADA disponibles au moment de l'étude, le maintien à un an, les facteurs associés au maintien, l'acceptabilité du *switch*, et la tolérance.

Dans notre cohorte consécutive de 97 patients atteints de MC et de RCH, 92% des patients ont accepté le changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA (ABP501 ou AMGEVITA®, SB5 ou IMRALDI®, FKB327 ou HULIO®, MSB11022 ou IDACIO®, GP2017 ou HYRIMOZ®). Ces résultats sont superposables à ceux d'une étude prospective bi-centrique Belge précédemment publiée portant sur 130 patients atteints de MICI dans laquelle le taux d'acceptation était de 85%. Cependant, cette étude ne concernait qu'un seul biosimilaire de l'HUMIRA® (SB5) (34). Une autre étude prospective monocentrique menée sur 642 patients atteints de rhumatismes inflammatoires avait observé un taux d'acceptation élevé, à 99%, du *switch* de l'ETANERCEPT vers son biosimilaire (35). Dans notre étude, la mauvaise opinion des génériques était le seul facteur significativement associé au refus du changement ( $p=0,015$ ). De façon intéressante, la longue durée sous HUMIRA® ( $\geq 5,4$  ans) et la

posologie optimisée reçue de l'HUMIRA® au moment de la proposition de changement n'impactaient pas l'acceptation du *switch*. Toutefois, la durée de suivi par le gastro-entérologue proposant le *switch* était plus courte dans le groupe de patients qui le refusait (2,4 ans [IQR : 0,8-6,7] contre 6 ans [IQR : 2,9-7,9]).

Une des forces de ce travail a été le suivi prospectif sur une période de 12 mois et la pluralité de biosimilaires de l'ADA évalués. Les patients avaient la possibilité d'interchanger de biosimilaire de l'ADA au cours de l'étude (cela a concerné 11 patients au cours de l'étude) ou de reprendre un traitement par HUMIRA® (cela a concerné 22 patients au cours de l'étude, soit 25,4% de la cohorte initiale). Dans notre étude, nous avons observé que 60,4% des patients maintenaient le biosimilaire de l'ADA initialement introduit à 1 an et que 71% des patients maintenaient un biosimilaire de l'ADA à 1 an. Aucun facteur associé au maintien du biosimilaire initialement introduit ou d'un biosimilaire de l'ADA n'a été identifié. Les taux de maintien étaient comparables aux données de la littérature : 70,8% dans le sous-groupe *switch* « Originator to SB5 » à un an dans une étude prospective multicentrique menée sur 276 patients atteints de MICI avec un groupe *switch* depuis l'ADA référence et un groupe initiation de l'ADA SB5 (36) et 74% dans l'étude Belge précédemment décrite après *switch* depuis l'ADA référence vers le biosimilaire SB5 (34). Cependant, ces études ne concernaient qu'un seul biosimilaire de l'ADA. Un quart des patients de notre étude est retourné sous HUMIRA®. Peu de données dans la littérature évalue ce « *switch-back* ». L'étude Belge précédemment citée retrouvait un taux de retour de SB5 à l'HUMIRA® plus faible (environ 16%) (34).

Dans notre étude, au cours de suivi, la rémission clinique était stable : 94,4% des patients à l'inclusion, 88,8% des patients à 6 mois et 89,2% des patients à 12 mois, et de même, la rémission biologique (évaluée sur les taux de CRP négative) était

également stable : 83% de CRP négative à l'inclusion et 85,7% de CRP négative à 12 mois. Ces données sont superposables aux données de la littérature (36–38). Une des limites de notre étude était le nombre limité de dosages de la calprotectine fécale, du résiduel d'adalimumab et la recherche d'anticorps anti-ADA peu pratiqués en routine clinique en l'absence de suspicion clinique de rechute. Aucun cas d'immunisation n'a été constaté dans notre étude (38 patients évalués). Plusieurs études ont déjà rapporté une absence de modification des taux d'adalimumabémie, et l'absence d'immunisation après *switch* de l'ADA (34,38,39).

Un des éléments les plus importants dans la décision du praticien de pratiquer un changement du médicament biologique de référence vers un biosimilaire est la tolérance. Les études de vie réelle (post marketing) sont indispensables pour rapporter ces données. Dans notre étude, l'effet indésirable le plus fréquent était les douleurs au site d'injection (un quart des patients de l'étude et environ 60% des motifs d'arrêt du biosimilaire) dont la moitié d'entre eux (n=11) était sous IDACIO®, 27% (n=6) étaient sous AMGEVITA®, 13,6% (n=3) étaient sous HYRIMOZ® et 9% (n=2) étaient sous IMRALDI®. Ces molécules ont des volumes d'injection de 0,8ml et trois d'entre elles (IMRALDI®, HYRIMOZ® et IDACIO®) ont du citrate dans leurs excipients (ANNEXE 1). Dans la majorité des cas, les douleurs au point d'injection étaient rapportées dans notre étude après un délai de 6 mois après l'initiation du biosimilaire. La fréquence de cet effet indésirable semble varier dans les études selon le biosimilaire évalué : 14 % à environ 50% pour IMRALDI® (SB5) dans deux études rétrospectives précédemment citées évaluant le *switch* de l'HUMIRA® vers SB5 (38,39), 1,1% pour AMGEVITA® (ABP 501) rapporté dans une étude italienne prospective évaluant le *switch* de l'HUMIRA® vers ABP 501 (37). Ces données suggèrent des différences de tolérance entre les biosimilaires. Des études ont montré que les douleurs au site d'injection

pouvaient être causées par la présence de citrate, avec une incidence plus faible des douleurs au site d'injection lors de l'utilisation de biosimilaires sans citrate (40–47). Une autre étude a également suggéré le rôle de la taille de l'aiguille et du volume injecté dans la perception des douleurs (48). Depuis notre étude, trois nouveaux biosimilaires sont disponibles (YUFLYMA®, HUKYNDRA® et AMSPARITY®), et l'IMRALDI® a changé de formulation. Les formulations des biosimilaires ont été adaptées (diminution du volume, retrait du latex, retrait du citrate) dans le but d'augmenter l'observance et l'acceptation des biosimilaires.

L'effet nocebo, définie par une inefficacité ressentie et/ou des douleurs sans critère objectif de récurrence inflammatoire de la maladie, était le 2<sup>ème</sup> effet indésirable de notre étude représentant 6,7% des patients de l'étude et 16,2% des motifs d'arrêt des biosimilaire de l'ADA. L'effet nocebo influence directement les résultats en termes d'efficacité clinique d'une molécule, impacte les coûts de santé, ainsi que l'adhérence au traitement et la qualité de vie du patient (49). La méconnaissance des biosimilaires et la confusion entre les médicaments génériques et les biosimilaires influencent probablement cet effet. L'effet nocebo est bien décrit dans la littérature dans des études de *switch* de l'infliximab référence vers l'infliximab biosimilaire mais est très variable : 13 à 80% (50–52). Dans notre étude, 50 patients (56%) avaient des craintes vis-à-vis des biosimilaires, 14 patients (14,4%) vis-à-vis des génériques mais la fréquence de l'effet nocebo était inférieure aux données de la littérature. Dans d'autres pays, le *switch* est parfois « forcé » pour des raisons économiques, et cela peut impacter négativement l'effet nocebo. Ces résultats soulignent l'importance de la relation établie entre le patient, le praticien et le pharmacien et de l'intérêt de l'éducation du patient pour limiter la survenue d'un effet nocebo (53). Toutes ces données ont permis d'identifier des facteurs pouvant avoir un rôle dans la perception

de la douleur : des facteurs liés à la composition du produit (les excipients tel que le citrate, le volume délivré, la taille de l'aiguille et le type de dispositif), des facteurs liés à l'injection (notamment la présence d'allergènes comme le latex) et des facteurs liés au patient (notamment l'effet nocebo).

Après un an de suivi, le taux d'acceptabilité du changement vers un biosimilaire de l'ADA était élevé, évalué à 81,6% (31 des 38 patients qui ont répondu au questionnaire). Dans notre étude, les praticiens référents des patients et une infirmière spécialisée en MICI délivraient une information orale et écrite concernant les biosimilaires aux patients lors de la consultation initiale. Les patients étaient également en lien avec l'infirmière spécialisée en MICI tout au long du suivi. Cette approche a participé au taux élevé d'acceptabilité au terme du suivi.

En raison de ces nombreuses indications (gastro-entérologique, rhumatologique et dermatologique), l'HUMIRA® a été le médicament le plus lucratif au monde en 2017 avec des ventes dépassant les 18,4 milliards de dollars (54). Cependant, l'expiration du brevet de l'HUMIRA® et son arrivée dans le domaine public (déjà en 2016 aux Etats-Unis et en octobre 2018 en Europe) a permis le développement et la commercialisation de plusieurs biosimilaires de l'ADA dont les coûts sont réduits par rapport à la molécule de référence. Cette réduction des coûts de santé permet dans d'autres pays ne bénéficiant pas de couverture sociale telle que la sécurité sociale française, d'améliorer l'accès des patients aux biothérapies. En France, différentes mesures ont été mises en œuvre afin de promouvoir l'utilisation des biosimilaires : plan de financement de la Sécurité Sociale en 2020, plan biosimilaire 2018-2022 avec un objectif fixé de 80 % de prescription en 2022 (55), dispositif d'intéressement à la prescription de médicaments biosimilaires pour les médecins libéraux (56). Les données issues des bases de données PMSI et SNDS



montraient un taux de pénétration (proportion d'utilisation du biosimilaire par rapport à l'utilisation totale de la molécule originelle) des biosimilaires d'anti-TNF alpha proche de 80% et des économies de santé publique estimées à plus de 820 millions d'euros en 5 ans. En 2021, environ 90 000 patients (dont environ 34 000 patients atteints de MICI) étaient traités par ADA (molécule de référence et biosimilaires) et les biosimilaires de l'ADA représentaient seulement 39% des utilisateurs d'ADA (57,58). Des études d'interchangeabilité entre biosimilaires ont récemment été publiées (36,59,60), et qui sont, comme notre étude, un reflet de l'attitude des praticiens pour améliorer le taux de pénétration des biosimilaires en terme de prescription, tout en prenant compte le ressenti des patients.

A l'ère de la médecine personnalisée, l'enjeu est d'adapter le choix du biosimilaire en fonction des produits disponibles et des patients. Les données de notre étude encouragent la prescription des biosimilaires de l'ADA chez les patients atteints de MICI et suggèrent qu'une approche multidisciplinaire (au moins médecin et infirmier d'éducation thérapeutique) est nécessaire quand un projet de *switch* vers un biosimilaire est envisagé pour favoriser la confiance des patients envers les biosimilaires, pour favoriser leur adhérence et pour limiter l'effet nocebo.

Des études de plus grande ampleur et de qualité restent nécessaires dans l'évaluation des biosimilaires de l'ADA chez les patients atteints de MICI pour répondre à cette demande.



## CONCLUSION

Nous avons pour la première fois dans cette étude évalué le taux d'acceptation, évalué le maintien à 1 an d'un biosimilaire de l'ADA après *switch* depuis la molécule de référence (HUMIRA®), et évalué la tolérance et l'acceptabilité de ce changement dans une cohorte prospective de patients atteints de MICI. Nous avons montré qu'une grande majorité de patients atteints de MICI (environ 92%) acceptaient le *switch* de l'HUMIRA® vers un des cinq biosimilaires de l'ADA disponibles au moment de l'étude. Dans notre étude, 60,4% des patients maintenaient le biosimilaire de l'ADA initialement introduit à 1 an et 71% des patients maintenaient un biosimilaire de l'ADA au terme de l'étude, sans facteur de maintien retrouvé. Aucun effet indésirable sévère n'a été décrit. La douleur au site d'injection du biosimilaire était le motif principal d'arrêt du biosimilaire de l'ADA chez 22 patients (un quart des patients de l'étude et 60% des motifs d'arrêts des biosimilaires). Un quart des patients était à nouveau traité par HUMIRA® au terme de l'étude. Des adaptations de formules par les différents laboratoires sont en cours pour améliorer le confort des patients lors de l'injection. L'acceptabilité après le *switch* était élevée (81,6%). Ces résultats pourront encourager la prescription en pratique en clinique des biosimilaires de l'ADA chez les patients atteints de MICI.

## BIBLIOGRAPHIE

1. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 21 oct 2019;5(1):17-30.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 23 déc 2017;390(10114):2769-78.
3. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* janv 2021;18(1):56-66.
4. Pathologie - Data pathologies — Data ameli [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: [https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho\\_niv1=Maladies%20inflammatoires%20ou%20rares%20ou%20VIH%20ou%20SIDA&refine.patho\\_niv2=Maladies%20inflammatoires%20chroniques&refine.patho\\_niv3=Maladies%20inflammatoires%20chroniques%20intestinales](https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20inflammatoires%20ou%20rares%20ou%20VIH%20ou%20SIDA&refine.patho_niv2=Maladies%20inflammatoires%20chroniques&refine.patho_niv3=Maladies%20inflammatoires%20chroniques%20intestinales)
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* janv 2007;132(1):52-65.
6. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* sept 2007;56(9):1232-9.
7. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* juin 2011;60(6):780-7.
8. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* févr 2012;142(2):257-265.e1-3.
9. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* mai 2012;142(5):1102-1111.e2.
10. Panaccione R, Loftus EV, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian SubjeCts with ModERate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* août 2011;25(8):419-25.

11. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2010;32(10):1228-39.
12. Adalimumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. *Gastroenterol Hepatol.* mai 2013;9(5):317-20.
13. van der Valk ME, Mangen MJJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF $\alpha$  therapy: results from the COIN study. *Gut.* janv 2014;63(1):72-9.
14. Burisch J, Vardi H, Schwartz D, Friger M, Kiudelis G, Kupčinskas J, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mai 2020;5(5):454-64.
15. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Les médicaments biosimilaires. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires)
16. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals.
17. ANSM [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Nos missions - Médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires>
18. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2023 [cité 12 sept 2023]. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-inflectra-biosimilar-remicade>
19. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* janv 2017;33(12):2160-72.
20. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet Lond Engl.* 27 avr 2019;393(10182):1699-707.
21. 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. *Lancet Lond Engl.* 10 juin 2017;389(10086):2304-16.
22. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* janv 2017;11(1):26-34.

23. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(6):832-40.
24. Bruni C, Bitti R, Nacci F, Cometi L, Tofani L, Bartoli F, et al. Efficacy and safety of switching from reference adalimumab to SB5 in a real-life cohort of inflammatory rheumatic joint diseases. *Clin Rheumatol.* janv 2021;40(1):85-91.
25. Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, Müller GA, Matsumoto A, Kivitz A, et al. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 29 mars 2019;21(1):84.
26. Genovese MC, Glover J, Greenwald M, Porawska W, El Khouri EC, Dokoupilova E, et al. FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther.* 12 déc 2019;21(1):281.
27. Alten R, Markland C, Boyce M, Kawakami K, Muniz R, Genovese MC. Immunogenicity of an adalimumab biosimilar, FKB327, and its reference product in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* nov 2020;23(11):1514-25.
28. Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, Brandt-Jürgens J, Miranda Limón JM, Cantalejo Moreira M, et al. Switching to Biosimilar SDZ-ADL in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: 48-Week Efficacy, Safety and Immunogenicity Results From the Phase III, Randomized, Double-Blind ADMYRA Study. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* déc 2020;34(6):809-23.
29. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* déc 2017;177(6):1562-74.
30. Hercogová J, Papp KA, Chyrok V, Ullmann M, Vlachos P, Edwards CJ. AURIEL-PsO: a randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* févr 2020;182(2):316-26.
31. Loft N, Egeberg A, Rasmussen MK, Bryld LE, Nissen CV, Dam TN, et al. Outcomes Following a Mandatory Nonmedical Switch From Adalimumab Originator to Adalimumab Biosimilars in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 1 juin 2021;157(6):676-83.
32. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol.* sept 2018;179(3):623-31.
33. Mocchi G, Bodini G, Allegretta L, Cazzato AI, Chiri S, Aragona G, et al. Adalimumab Biosimilar GP2017 versus Adalimumab Originator in Treating Patients with

- Inflammatory Bowel Diseases: A Real-Life, Multicenter, Observational Study. *Biomedicines*. 26 juill 2022;10(8):1799.
34. Deprez N, De Somer T, Baert D, Deceuninck M, Huys I, Mattens V, et al. Evaluation of the safety and effectiveness after switch from adalimumab originator to biosimilar SB5 in patients with inflammatory bowel disease in a real-life setting. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 2022;85(4):557-64.
  35. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, Vriezekolk JE, Teerenstra S, van den Hoogen FHJ, et al. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. sept 2018;70(9):1408-18.
  36. Lontai L, Gonczi L, Balogh F, Komlodi N, Resal T, Farkas K, et al. Non-medical switch from the originator to biosimilar and between biosimilars of adalimumab in inflammatory bowel disease - a prospective, multicentre study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. déc 2022;54(12):1639-45.
  37. Macaluso FS, Cappello M, Busacca A, Fries W, Viola A, Costantino G, et al. SPOSAB ABP 501: A Sicilian Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Adalimumab Biosimilar ABP 501. *J Gastroenterol Hepatol*. nov 2021;36(11):3041-9.
  38. Lukas M, Malickova K, Kolar M, Bortlik M, Vasatko M, Machkova N, et al. Switching From Originator Adalimumab to the Biosimilar SB5 in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Short-term Experience From a Single Tertiary Clinical Centre. *J Crohns Colitis*. 30 juill 2020;14(7):915-9.
  39. Derikx LAAP, Dolby HW, Plevris N, Lucaciu L, Rees CS, Lyons M, et al. Effectiveness and Safety of Adalimumab Biosimilar SB5 in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes in Originator to SB5 Switch, Double Biosimilar Switch and Bio-Naïve SB5 Observational Cohorts. *J Crohns Colitis*. 5 juin 2021;15(12):2011-21.
  40. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain Perception after Subcutaneous Injections of Media Containing Different Buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(2):218-21.
  41. Zbacnik TJ, Holcomb RE, Katayama DS, Murphy BM, Payne RW, Coccaro RC, et al. Role of Buffers in Protein Formulations. *J Pharm Sci*. mars 2017;106(3):713-33.
  42. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019;36(11):2986-96.
  43. Patel AS, Luu P. Changes in Patient Reported Pain Measures With the Citrate-free Adalimumab Formulation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *JPGN Rep*. nov 2020;1(2):e016.
  44. Pilunni D, Santuccio C, Sottosanti L, Felicetti P, Navarra P. Relationship between injection site reactions and different adalimumab formulations. Analysis of the adverse events reported in Italy in 2016-2019.

45. St Clair-Jones A, Prignano F, Goncalves J, Paul M, Sewerin P. Understanding and Minimising Injection-Site Pain Following Subcutaneous Administration of Biologics: A Narrative Review. *Rheumatol Ther.* déc 2020;7(4):741-57.
46. Rosembert D, Malaviya A, How J, Toh F, Tomlinson J, Nightingale A, et al. P141 Different failure rates after non-medical switching 744 patients from adalimumab originator to 2 adalimumab biosimilars. In: Posters [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2021 [cité 29 sept 2023]. p. A115-A115. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-bsgcampus.216>
47. Junker S, Ebert O, Bartsch R. A Systematic Literature Review of Injection Site Pain Perception in Adult Patients Treated with Citrate-Free and Citrate-Containing Biologic Agents. *Curr Rheumatol Rev.* août 2023;19(3):303-13.
48. Nash P, Vanhoof J, Hall S, Arulmani U, Tarzynski-Potempa R, Unnebrink K, et al. Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* déc 2016;3(2):257-70.
49. Pouillon L, Socha M, Demore B, Thilly N, Abitbol V, Danese S, et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol.* sept 2018;14(9):739-49.
50. Tweehuysen L, van den Bemt B, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* janv 2018;70(1):60-8.
51. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2018;47(5):741-8.
52. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2018;74(5):655-61.
53. Pouillon L, Danese S, Hart A, Fiorino G, Argollo M, Selmi C, et al. Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2019;49(9):1181-7.
54. AbbVie Reports Full-Year and Fourth-Quarter 2017 Financial Results | AbbVie News Center [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/news/abbvie-reports-full-year-and-fourth-quarter-2017-financial-results.htm>
55. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 12 sept 2023]. La stratégie nationale de santé 2018-



2022. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022>
56. Prescription des biosimilaires [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/dispositif-interessement-prescription-biosimilaires>
57. EPI-PHARE [Internet]. 2022 [cité 13 sept 2023]. Utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha en France. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-biosimilaires-antitnf-rapport/>
58. Jarrion Q, Azzouz B, Robinson J, Jolly D, Vallet C, Trenque T. Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals. *Therapies*. 1 juill 2022;77(4):467-75.
59. Tursi A, Mocci G, Allegretta L, Aragona G, Bianco MA, Colucci R, et al. Comparison of Performances of Adalimumab Biosimilars SB5, ABP501, GP2017, and MSB11022 in Treating Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Real-Life, Multicenter, Observational Study. *Inflamm Bowel Dis*. 1 mars 2023;29(3):376-83.
60. Ribaldone DG, Tribocco E, Rosso C, Armandi A, Vernerio M, Bugianesi E, et al. Switching from Biosimilar to Biosimilar Adalimumab, Including Multiple Switching, in Crohn's Disease: A Prospective Study. *J Clin Med*. 30 juill 2021;10(15):3387.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : CARACTERISTIQUES HUMIRA® ET BIOSIMILAIRES DE L'ETUDE

PRODUIT	HUMIRA®	AMGEVITA® (ABP501)	IMRALDI® (SB5) <i>Ancienne formule</i>	HYRIMOZ® (GP2017)	HULIO® (FKB327)	IDACIO® (MSB11022)
LABORATOIRE	Abbvie	Amgen	Biogen	Sandoz	Mylan	Fresenius Kabi
TAILLE AIGUILLE (SERINGUE/STYLO) G	29/29	29/27	29/29	27/27	29/29	29/29
CITRATE	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
LATEX	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
DOSAGE (MG)	40   80	40	40	40	40	40
VOLUME (ML)	0,4   0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
DUREE DE CONSERVATION (JOURS) A T° AMBIANTE (25 °C)	14	14	28	14	14	14

## ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE M0

### QUESTIONNAIRE SWITCH ADA BS M0

#### **Partie I : à remplir par le praticien**

##### Maladie de Crohn :

Rémission clinique (selon le praticien) : Oui  Non

HBI :

- Nombre de selles liquides : \_\_\_\_\_
- Bien être : Bon  Moyen  Médiocre  Mauvais  Très mauvais
- Douleurs abdominales : Aucune  Faibles  Moyennes  Intenses
- Masse abdominale : Absente  Douteuse  Certaine
- Signes extra digestifs : Rhumatologique  Dermatologique   
Ophtalmologique
- LAP : Oui  Non

CRP (< 3 mois): \_\_\_\_\_ (date): \_\_\_\_\_

Calprotectine fécale (< 3 mois): \_\_\_\_\_ (date): \_\_\_\_\_

##### RCH :

Rémission clinique (selon le praticien) : Oui  Non

##### Score de Mayo partiel :

- Fréquence des selles (en + du nombre habituel) : Normal  +1 to 2  +3 to 4  > 5
- Rectorragies : Absentes  < 50% des selles  > 50% des selles  Sang pur
- Evaluation globale par le praticien : Inactive  Minime  Modérée   
Sévère

CRP (< 3 mois) : \_\_\_\_\_ (date) : \_\_\_\_\_

Calprotectine fécale (< 3 mois) : \_\_\_\_\_ (date) : \_\_\_\_\_

#### **Partie II : à remplir par l'infirmière spécialisée en MICI**

##### Données socio-économiques :

Catégories socio-professionnelles

- |  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Agriculteur, exploitant                     | <input type="checkbox"/> Employé  |
| <input type="checkbox"/> Artisan, commerçant, chef d'entreprise      | <input type="checkbox"/> Ouvrier  |
| <input type="checkbox"/> Cadre, profession intellectuelle supérieure | <input type="checkbox"/> Retraité |
| <input type="checkbox"/> Technicien, profession intermédiaire        | <input type="checkbox"/> Inactif  |

Obtention du baccalauréat :  Oui /  Non

Poids : \_\_\_\_\_ / Taille : \_\_\_\_\_ / IMC : \_\_\_\_\_

Tabagisme actif :  Oui /  Non

Avez-vous une mauvaise opinion des « génériques » ? :  Oui /  Non

Avez-vous une mauvaise opinion de l'industrie pharmaceutique ? :  Oui /  Non

Suivez-vous votre recommandation vaccinale antigrippale annuelle ? :  Oui /  Non

Effectuez-vous correctement votre suivi dermatologique annuel ? :  Oui /  Non

Effectuez-vous correctement votre suivi gynécologique annuel ? :  Oui /  Non

Date de la première consultation avec le praticien proposant le changement :

\_\_\_\_\_

Niveau de confiance envers le gastro-entérologue (1 à 10) : \_\_\_\_\_

Le patient a-t-il accepté de recevoir une information sur les biosimilaires ? :  Oui /  Non

Le patient a-t-il reçu une information écrite ? :  Oui /  Non

### **Principales questions du patient concernant les biosimilaires :**

- Sur l'efficacité
- Sur l'expérience des autres patients
- Sur la tolérance
- Sur les données sûres
- Aucune question

### **ACCEPTEZ-VOUS UN BIOSIMILAIRE ? OUI / NON**

Si oui, lequel ?

AMGEVITA®

IMRALDI®

HULIO®

HYRIMOZ®

IDACIO®

### **Pourquoi celui-ci ?**

- Pour les stylos (**1 réponse minimum, 8 maximum** ; classer les réponses de **1 à 8** selon l'ordre de préférence) :

- Il ressemble à HUMIRA®
- Il a un bouton poussoir (d'activation)
- Il a un double clic (qui annonce la fin de l'injection)
- Il n'a pas de bouton poussoir (d'activation)
- La préhension est plus facile avec le stylo
- Le "packaging" me plaît
- La fenêtre d'injection est plus visible
- D'autres patients que vous connaissez ont choisi celui là
- Autre (allergie latex ...)

- Pour les seringues (**1 réponse minimum, 3 maximum** ; classer les réponses de **1 à 3** selon l'ordre de préférence) :

- Elle ressemble à HUMIRA®
- La préhension est plus facile
- L'aiguille est sécurisée

## **SI REFUS D'UN SWITCH, POURQUOI ?**

- Peur de la perte d'efficacité
- Peur des effets secondaires du biosimilaire
- Je ne veux pas changement mon traitement
- Mon médecin a un discours défavorable sur les biosimilaires
- Mon pharmacien a un discours défavorable sur les biosimilaires
- Je n'ai pas envie de changer mon traitement pour des motivations uniquement économiques

## **Partie III : à compléter par le praticien à l'aide de l'IDE**

### **Maladie de Crohn :**

#### Localisation :

- Iléale L1
- Iléo colique L2
- Colique L3
- Tube digestif haut L4
- Lésion ano-périnéale

#### Phénotype de la maladie :

- Inflammatoire B1
- Sténosant B2
- Fistulisant B3

### **Rectocolite hémorragique :**

#### Localisation :

- Rectum E1
- Colon gauche E2
- Pancolique E3

Date du diagnostic : \_\_\_\_\_

Atteinte extra digestive ?  Oui /  Non,

Si oui  Rhumato,  Dermato,  Ophtalmo ;  Autre

Date d'introduction de l'HUMIRA® : \_\_\_\_\_

Schéma posologique actuel de l'HUMIRA® : \_\_\_\_\_

Antécédent de traitement par HUMIRA optimisé ?  Oui /  Non

Forme HUMIRA® :  seringue /  stylo

Antécédent de résection chirurgicale en lien avec la MICI ?  Oui /  Non

Traitement actuel : Monothérapie / Combithérapie, avec quoi ? \_\_\_\_\_

Traitement(s) immunosuppresseur(s) antérieur(s) : \_\_\_\_\_

Biothérapie(s) antérieure(s) : \_\_\_\_\_

Antécédent de traitement par biosimilaire de l'infliximab ?  Oui /  Non

Dernière Adalimumabémie : \_\_\_\_\_

Dernière recherche d'anticorps anti-ADA : \_\_\_\_\_

Date de la prochaine consultation : \_\_\_\_\_

## ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE M6

### QUESTIONNAIRE ADA BS 6 MOIS

Biosimilaire : \_\_\_\_\_

#### **Partie I : Maintien du BS**

Arrêt du BS ?      Oui                   Non

Si oui, pourquoi :

Effets secondaires :

Infectieux : : \_\_\_\_\_

Dermatologique : \_\_\_\_\_

Rhumatologique : \_\_\_\_\_

Mauvaise tolérance au point d'injection.

Autre : \_\_\_\_\_

Perte d'efficacité

Je ne parviens pas à me servir du dispositif

La pharmacie ne me délivre pas systématiquement le BS

Arrêt volontaire :

J'en ai assez de prendre un traitement.

Grossesse.

#### **Partie II : Evolution de la maladie**

Maladie Crohn :

Maladie en rémission (selon le praticien) : Oui                   Non

HBI :

- Nombre de selles liquides : \_\_\_\_\_

- Bien être : Bon       Moyen       Médiocre       Mauvais

Très mauvais

- Douleurs abdominales : Absentes       Faibles       Moyennes

Intenses

- Masse abdominale : Absente       Douteuse       Certaine

- Signes extra digestifs : Rhumatologique       Dermatologique

Ophtalmologique

- LAP : Oui                   Non

RCH :

Maladie en rémission (selon le praticien) : Oui                   Non

Mayo score partiel :

- Fréquence des selles : Normale                   +1 à 2                   +3 à 4

> 4

- Rectorragies : Absentes                       Traces                       Saignement   
Sang pur
- Evaluation par le praticien : Inactive                       Minimale                       Modérée   
Sévère

CRP : \_\_\_\_\_ En date du \_\_\_\_\_

Calprotectine fécale (<3 mois) : \_\_\_\_\_ En date du \_\_\_\_\_

Nombre de crises depuis le changement : \_\_\_\_\_

Reprise corticothérapie : Oui                       Non

Nécessité d'optimisation : Oui                       Non

Nécessité d'hospitalisation : Oui                       Non

Retour vers HUMIRA ? Oui                       Non

Switch / swap vers une autre biothérapie ? Oui                       Non  (Si oui, laquelle) :

\_\_\_\_\_

Nouvelle chirurgie ? (Résection ou drainage) Oui                       Non  (Si oui, laquelle) \_\_\_\_\_

Prochaine consultation : \_\_\_\_\_



## ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE M12

### QUESTIONNAIRE ADA BS 1 AN

Biosimilaire : \_\_\_\_\_

#### **Partie I : Maintien du BS**

Arrêt du BS ?      Oui                   Non

Si oui, pourquoi :

Effets secondaires :

Infectieux : : \_\_\_\_\_

Dermatologique : \_\_\_\_\_

Rhumatologique : \_\_\_\_\_

Mauvaise tolérance au point d'injection.

Autre : \_\_\_\_\_

Perte d'efficacité

Je ne parviens pas à me servir du dispositif

La pharmacie ne me délivre pas systématiquement le BS

Arrêt volontaire :

J'en ai assez de prendre un traitement.

Grossesse.

#### **Partie II : Evolution de la maladie**

Maladie Crohn :

Maladie en rémission (selon le praticien) : Oui                   Non

HBI :

- Nombre de selles liquides : \_\_\_\_\_

- Bien être : Bon       Moyen       Médiocre       Mauvais   
Très mauvais

- Douleurs abdominales : Absentes       Faibles       Moyennes   
Intenses

- Masse abdominale : Absente       Douteuse       Certaine

- Signes extra digestifs : Rhumatologique       Dermatologique   
Ophtalmologique

- LAP : Oui                   Non

RCH :

Maladie en rémission (selon le praticien) : Oui                   Non

Mayo score partiel :

- Fréquence des selles : Normale                   +1 à 2                   +3 à 4   
> 4

- Rectorragies : Absentes                       Traces                       Saignement   
Sang pur
- Evaluation par le praticien : Inactive                       Minimale                       Modérée   
Sévère

CRP : \_\_\_\_\_ En date du \_\_\_\_\_

Calprotectine fécale (<3 mois) : \_\_\_\_\_ En date du \_\_\_\_\_

Nombre de crises depuis le changement : \_\_\_\_\_

Reprise corticothérapie : Oui                       Non

Nécessité d'optimisation : Oui                       Non

Nécessité d'hospitalisation : Oui                       Non

Retour vers HUMIRA ? Oui                       Non

Switch / swap vers une autre biothérapie ? Oui                       Non  (Si oui, laquelle) :

\_\_\_\_\_

Nouvelle chirurgie ? (Résection ou drainage) Oui                       Non  (Si oui, laquelle) \_\_\_\_\_

### **Partie III : Au total, qu'ont-ils pensé du SWITCH ?**

Bonne expérience

Effet positif

Sentiment d'obligation

Effet négatif

Autre / commentaire : \_\_\_\_\_



**AUTEURE : D'ABBUNDO GABRIELLE**

**Date de soutenance : 13 octobre 2023**

**Titre de la thèse : Evaluation prospective du changement de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADALIMUMAB dans une cohorte de patients atteints de MICI : acceptabilité et maintien à 1 an.**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Gastro-entérologie**

**DES + FST/option : Hépto-gastro-entérologie**

**Mots-clés : Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins, Maladie de Crohn, RCH, ADALIMUMAB, biosimilaires.**

**Contexte :** Depuis 2017, des biosimilaires de l'adalimumab (ADA) ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'acceptation du changement de l'HUMIRA® (« *switch* ») vers un biosimilaire de l'ADA, le maintien du biosimilaire initial et l'acceptabilité du *switch* à 1 an chez des patients atteints de MICI.

**Méthodes :** De juillet 2020 à septembre 2021, nous avons proposé le *switch* de l'HUMIRA® vers un des 5 biosimilaires disponibles lors de l'étude chez des patients atteints de MICI suivis au CHU de Lille, traités par HUMIRA® depuis plus de 6 semaines. Les patients qui acceptaient étaient suivis prospectivement pendant 1 an. Le maintien du biosimilaire initial et d'un biosimilaire de l'ADA étaient évalués à 12 mois selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs associés à l'acceptation du *switch* et au maintien du biosimilaire étaient identifiés par des tests de régression logistique (Chi-2). Les données d'efficacité et de tolérance étaient évaluées à 6 et 12 mois. A 12 mois, l'acceptabilité du *switch* était évaluée par un questionnaire.

**Résultats :** 97 patients (84 patients atteints de MC et 13 patients atteints de RCH) ont été inclus dans l'étude. 89/97 patients (91,8%) ont accepté le *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire dont 76 patients atteints de MC. La mauvaise opinion des génériques était le seul facteur associé au refus. Après 12 mois, 54 patients (60,4%) maintenaient le biosimilaire initial et 61 patients (71%) maintenaient un biosimilaire de l'ADA, sans facteur de maintien identifié. Les taux de rémission clinique à l'inclusion, à 6 et 12 mois restaient stables : 94,4%, 88,8% et 89,2%. La mauvaise tolérance au site d'injection était l'effet indésirable le plus fréquent (1/4 des patients) et à l'origine de 22/37 arrêts (59,5%). L'effet nocebo était peu fréquent (6,7%). Le *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire était considéré comme acceptable pour 31/38 patients évalués (81,6%).

**Conclusion :** Cette étude rapporte que la majorité des patients atteints de MICI (91,8%) accepte le *switch* de l'HUMIRA® vers un biosimilaire de l'ADA avec un taux de maintien du biosimilaire initial de 60,4% à 1 an. Les douleurs au point d'injection amènent à un arrêt du biosimilaire chez 1/4 des patients motivant des modifications de formulation. Le taux d'acceptabilité est élevé (81,6%) encourageant la prescription en pratique en clinique des biosimilaires de l'ADA.

**Composition du Jury :**

**Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Madame le Docteur Pauline WILS**

**Madame le Docteur Maria NACHURY**

**Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY**

