



HAL
open science

Utilisation en vie réelle des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques : retour d'expérience dans un centre hospitalier depuis la mise en place de l'article 51

Élise Duhamel

► To cite this version:

Élise Duhamel. Utilisation en vie réelle des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques : retour d'expérience dans un centre hospitalier depuis la mise en place de l'article 51. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213412

HAL Id: dumas-03213412

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213412>

Submitted on 30 Apr 2021

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020

N°

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
option PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2020

par

Elise DUHAMEL

Née le 13/08/1991 à Mont Saint Aignan

**Utilisation en vie réelle des biosimilaires de l'etanercept et de
l'adalimumab chez les malades atteints de rhumatismes inflammatoires
chroniques - Retour d'expérience dans un centre hospitalier depuis la
mise en place de l'article 51**

Directeur de thèse :

Professeur Olivier Vittecoq, Médecin, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Président du jury :

Professeur Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du jury :

Professeur Benoit Allenet, Pharmacien, PU-PH, CHU Grenoble, Grenoble

Professeur Thierry Lequerré, Médecin, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Docteur Catherine Chenailler, Pharmacien, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 – 2020

U.F.R SANTE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Me Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique – Médecine interne et gériatrique

Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie – Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Éric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean-François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Éric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et Réadaptation
Mr Éric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie – Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Me Philippe VERITE	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie Analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie Analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCG	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Abdelslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUEBERT	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle

HB – Hôpital de Bois Guillaume

CB – Centre Henri Becquerel

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du

Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine physique et Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	20
PARTIE I : LES BIOSIMILAIRES, ENJEUX THERAPEUTIQUES ET ECONOMIQUES EN RHUMATOLOGIE.....	21
1 - Des biomédicaments aux biosimilaires	21
1.1 - Notion de biothérapie et de biomédicament	21
1.2 - Notion de biosimilaire ou biosimilarité	25
1.3 - Biosimilaires de l'Etanercept et de l'Adalimumab	27
1.3.1 - L'Etanercept.....	27
1.3.2 - L'Adalimumab.....	33
2 - Données des essais thérapeutiques portant sur les biosimilaires administrés par voie sous-cutanée.	39
2.1 - Etanercept	41
2.1.1 - Efficacité	41
2.1.2 - Tolérance	44
2.2 - Adalimumab	46
2.2.1 - Efficacité	46
2.2.2 - Tolérance	48
2.3 - Stratégies de prescription des biosimilaires	50
3 - Biosimilaires et effet nocebo	52
3.1 - Connaissances et peurs/fausses croyances du patient	53
3.2 - Connaissances et croyances des praticiens	56
4 - Biosimilaires et Article 51	59
4.1 - Présentation de l'article 51	61
4.2 - Objectifs et enjeux de l'article 51	62
4.3 - Application en pratique	63
PARTIE II : ETUDE DE LA FILE ACTIVE DE PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES TRAITES EN RHUMATOLOGIE PAR BIOSIMILAIRES DES ANTI-TNF alpha SC ET RETOUR D'EXPERIENCE DES PATIENTS.....	67
1- Contexte et objectifs de l'étude	67
2- Patients et méthodes	68
2-1 Critères d'inclusion et lieu de l'étude	68
2-2 Modalités de recueil des données	68
3- Résultats	70
3.1 - Caractéristiques de la population selon la pathologie et la molécule reçue.	71
3.1.1 - Spondylarthrite ankylosante.....	72
3.1.2 - Polyarthrite Rhumatoïde	80
3.1.3 - Rhumatisme Psoriasique	86
3.2 - Caractéristiques des traitements biosimilaires mises en place par pathologie	91
3.2.1 - Spondylarthrite ankylosante.....	91
3.2.2 - Polyarthrite Rhumatoïde	97
3.2.3 - Rhumatisme psoriasique	104

3.3 - Etude de la population après la prescription des biosimilaires en fonction de la pathologie et de la molécule	108
3.3.1 - Spondylarthrite ankylosante.....	108
3.3.2 - Polyarthrite rhumatoïde.....	116
3.3.3 - Rhumatisme psoriasique.....	122
3.4 - Retour d'expérience des patients sous biosimilaires	126
3.5 - Aspects économiques de l'article 51	132
DISCUSSION.....	136
CONCLUSION.....	148
BIBLIOGRAPHIE.....	149
ANNEXE.....	154

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES AVEC ETN ET SB4 D'APRES (19)	45
TABLEAU 2 : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DE L'ADALIMUMAB ET L'ABP 501 SELON (20).....	49
TABLEAU 3 : INFORMATIONS DONNEES AUX PATIENTS TRAITES PAR BIOSIMILAIRES D'APRES (29)	54
TABLEAU 4 : LA PENETRATION DES BIOSIMILAIRES EN VILLE ET A L'HOPITAL EN FRANCE EN 2017 ET 2018 D'APRES (37).....	61
TABLEAU 5 : GROUPE DE MEDICAMENTS REFERENTS ET BIOSIMILAIRES CONCERNES PAR L'ARTICLE 51	65
TABLEAU 6 : REMUNERATION MARGINALE EN FONCTION DU GROUPE DE MEDICAMENTS	66
TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA.	72
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA.	76
TABLEAU 9 - CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION/SWITCH.....	79
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR.	80
TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR.	83
TABLEAU 12 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN INITIATION/SWITCH.....	85
TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RP	86
TABLEAU 14 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RP.	88
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PAR MOLECULE DE BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RP EN INITIATION/SWITCH.....	90
TABLEAU 16 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE AVANT L'INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS EN SWITCH/INITIATION ATTEINTS DE SPA.....	96
TABLEAU 17 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE AVANT L'INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS EN SWITCH/INITIATION ATTEINTS DE PR	103
TABLEAU 18 : CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE AVANT L'INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES CHEZ LES PATIENTS EN SWITCH/INITIATION ATTEINTS DE RP.	107
TABLEAU 19 : PARAMETRES D'EVALUATION DE TOLERANCE ET D'EFFICACITE APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA.	109
TABLEAU 20 : PARAMETRES D'EVALUATION DE TOLERANCE ET D'EFFICACITE APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR.	117
TABLEAU 21 : PARAMETRES D'EVALUATION DE TOLERANCE ET D'EFFICACITE APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RP.	123

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 - LES DIFFERENTS TYPES DE BIOTECHNOLOGIES.....	22
FIGURE 2 - LES DIFFERENTES TYPES DE BIOMEDICAMENTS.....	22
FIGURE 3 - PROCESSUS DE FABRICATION D'UN BIOMEDICAMENT	24
FIGURE 4 - SCHEMA DE LA MOLECULE D'ETANERCEPT (8).....	27
FIGURE 5 - MODE D'ACTION DE L'ETANERCEPT (10)	28
FIGURE 6 - SCHEMA DE LA MOLECULE D'ADALIMUMAB (14)	33
FIGURE 7 - TAUX DE REPONSE ACR A LA SEMAINE 24 D'APRES (19)	42
FIGURE 8 - MODIFICATIONS AU FIL DU TEMPS DU SCORE D'ACTIVITE DE LA MALADIE SUR 28 ARTICULATIONS (DAS28) ET DEGRE DE REPONSE SELON LES CRITERES DE LA LIGUE EUROPEENNE CONTRE LE RHUMATISME (EULAR) A LA SEMAINE 24 D'APRES (19)	43
FIGURE 9 - POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEIGNANT L'ACR20 PAR SEMAINE D'ETUDE D'APRES (20).....	47
FIGURE 10 - VARIATION MOYENNE +/- ECART-TYPE PAR RAPPORT A LA VALEUR INITIALE DU DAS28-CRP PAR SEMAINE D'APRES (20)	48
FIGURE 11 - SCHEMA MODELISANT L'EFFET NOCEBO D'APRES (28)	53
FIGURE 12 - GRAPHIQUE REPRESENTANT LE NIVEAU DE CONNAISSANCES DES RHUMATOLOGUES D'APRES (33).....	56
FIGURE 13 - GRAPHIQUE REPRESENTANT LES REPONSES DES RHUMATOLOGUES A LA QUESTION « VOUS SENTEZ VOUS SUFFISAMMENT INFORMES POUR PRESCRIRE UN BIOSIMILAIRE ? » (QUALITE, SECURITE ET EFFICACITE) D'APRES (33).....	57
FIGURE 14 - NOMBRE DE PATIENTS EXTRAITS ET INCLUS DANS L'ETUDE PAR PATHOLOGIE	70
FIGURE 15 - NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE SPA SOUS BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	91
FIGURE 16 - POSOLOGIE DES BIOSIMILAIRES D'ETANERCEPT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA	92
FIGURE 17 - POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEINTS DE SPA AVEC INITIATION OU SWITCH PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT	92
FIGURE 18 - LIGNE DE BIOMEDICAMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA AVANT L'INTRODUCTION PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT	93
FIGURE 19 - NOMBRE DE PATIENTS SOUS BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA	93
FIGURE 20 - POSOLOGIE DES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA	94
FIGURE 21- POURCENTAGE DE PATIENTS AVEC INITIATION OU SWITCH PAR BIOSIMILAIRE DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA	94
FIGURE 22 - LIGNE DE BIOMEDICAMENT POUR LES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA	95
FIGURE 23 - NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE PR TRAITES PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT	97
FIGURE 24 - POSOLOGIE DES BIOSIMILAIRES D'ETANERCEPT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR.	98
FIGURE 25 - POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEINTS DE PR AVEC INITIATION OU SWITCH PAR BIOSIMILAIRE DE L'ETANERCEPT	98
FIGURE 26 - LIGNE DE BIOMEDICAMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PR TRAITES PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	99
FIGURE 27 - NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE PR TRAITES PAR BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB	100
FIGURE 28 - POSOLOGIE PRESCRITE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PR TRAITES PAR BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB.....	100
FIGURE 29 - NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE PR BENEFICIANT D'UNE INITIATION OU D'UN SWITCH PAR BIOSIMILAIRE DE L'ADALIMUMAB.	101
FIGURE 30 - LIGNE DE BIOMEDICAMENT DES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR	102
FIGURE 31 - NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE RP TRAITES PAR BIOSIMILAIRE DE L'ETANERCEPT.....	104
FIGURE 32 - POSOLOGIE DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RP	105
FIGURE 33 - POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEINTS DE RP AVEC INITIATION OU SWITCH PAR BIOSIMILAIRE DE L'ETANERCEPT.....	105
FIGURE 34 - LIGNE DE BIOMEDICAMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE RP TRAITES PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	106
FIGURE 35 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.	110
FIGURE 36 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB.....	111
FIGURE 37 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN SWITCH DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	111
FIGURE 38 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN SWITCH DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB.	112
FIGURE 39 - EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	112
FIGURE 40 - EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN SWITCH DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	113

FIGURE 41 - EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB.....	113
FIGURE 42 - EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN SWITCH DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB.....	114
FIGURE 43 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES ET DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB (CONSIDERES DANS LEUR GLOBALITE) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION/SWITCH.	115
FIGURE 44 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES ET DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION/SWITCH.....	115
FIGURE 45 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES ET DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPA EN INITIATION/SWITCH.....	116
FIGURE 46 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	118
FIGURE 47 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN SWITCH DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	118
FIGURE 48 - EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB.....	119
FIGURE 49 - EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN SWITCH DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB.....	119
FIGURE 50 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES ET DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN INITIATION/SWITCH.	120
FIGURE 51 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN INITIATION/SWITCH.....	121
FIGURE 52 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES ET DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR EN INITIATION/SWITCH.....	121
FIGURE 53 - RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE RP EN INITIATION DE TRAITEMENT PAR BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT.....	124
FIGURE 54 - MAINTIEN/AMELIORATION OU DEGRADATION DES DIFFERENTS SCORES CLINIQUES ET DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES INTRODUCTION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT CHEZ LES PATIENTS EN INITIATION/SWITCH ATTEINTS DE RP	125
FIGURE 55 - BIOSIMILAIRES PRESCRITS AUX PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE.	126
FIGURE 56 - PATHOLOGIES DES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE	127
FIGURE 57 - TERMES UTILISES PAR LES PRESCRIPTEURS LORS DU SWITCH POUR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE.	128
FIGURE 58 - CONNAISSANCES DU TERME BIOSIMILAIRE PAR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE LORS D'UNE VISITE DE SUIVI HABITUEL.....	129
FIGURE 59 - COMPARAISON DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DES BIOSIMILAIRES PAR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE LORS D'UNE VISITE DE SUIVI HABITUEL.....	129
FIGURE 60 - DISPOSITIF D'INJECTION UTILISE (A GAUCHE) ET SATISFACTION PATIENT (A DROITE) PAR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE LORS D'UNE VISITE DE SUIVI HABITUEL.....	130
FIGURE 61 - COMPARAISON DE LA DIFFICULTE D'UTILISATION DES BIOSIMILAIRES PAR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE LORS D'UNE VISITE DE SUIVI HABITUEL	130
FIGURE 62 - COMPARAISON DE LA DOULEUR LORS DE L'INJECTION DES BIOSIMILAIRES POUR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE.	131
FIGURE 63 - INFORMATIONS FOURNIES (GAUCHE), PROFESSIONNELS DE SANTE (MILIEU) ET SATISFACTION (DROITE) POUR LES PATIENTS INTERROGES PAR QUESTIONNAIRE LORS D'UNE VISITE DE SUIVI HABITUELLE	131
FIGURE 64 - EVOLUTION DE LA PENETRATION DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT AU CHU DE ROUEN	132
FIGURE 65 - EVOLUTION DE LA PENETRATION DES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB AU CHU DE ROUEN	133
FIGURE 66 - CONSOMMATION ET PART DE MARCHE DES BIOSIMILAIRES DE L'ETANERCEPT ET DU MEDICAMENT DE REFERENCE AU CHU DE ROUEN.....	133
FIGURE 67 - CONSOMMATION ET PART DE MARCHE DES BIOSIMILAIRES DE L'ADALIMUMAB ET DU MEDICAMENT DE REFERENCE AU CHU DE ROUEN	134
FIGURE 68 - TAUX DE RECOURS AUX BIOSIMILAIRES (TRB) DE L'ETANERCEPT EN NORMANDIE ET EN FRANCE	134
FIGURE 69 - TAUX DE RECOURS AUX BIOSIMILAIRES (TRB) DE L'ADALIMUMAB EN NORMANDIE ET EN FRANCE	135

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARS: Agence Régionale de Santé
BASDAI : *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
BASFI : *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*
CAHT : Chiffre d’Affaire Hors Taxe
CHMP : Comité des Médicaments à usage Humain
CPAM : Caisse Primaire d’Assurance Maladie
CRP : Créatine Reactive Protein
CSP : Code de la Santé publique
CTD : *Common Technical Document*
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DAS : *Disease Activity Index*
DGN : Diagnostic
EDS : Etablissement de Santé
EI : Evénement indésirable
EMA : Agence Européenne du Médicament
EVA : Echelle Visuelle Analogique
FAS : *Full Analysis Set*
HAS : *Health Assessment Questionnaire*
IC : Indice de Confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MTX : Méthotrexate
NA : Non applicable
NR : Non Renseigné
OMEDIT : Observatoire du Médicament et des Dispositifs Médicaux
PHEV : Prescription Hospitalière Exécutée en Ville
PPS : *Per Protocol Set*
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
RP : Rhumatisme Psoriasique
RR : Risque Relatif
SPA : Spondylarthrite ankylosante
TRB : Taux de recours aux biosimilaires
TNF : *Tumor Necrosis Factor*
VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

Les biomédicaments sont des thérapies innovantes qui ont largement démontré leur intérêt dans de nombreuses pathologies notamment en rhumatologie. Elles sont utilisées en cas d'échec des traitements de fond classique. Un pourcentage non négligeable des patients atteints de ces pathologies est traité grâce à ces thérapeutiques mais celles-ci sont connues pour être particulièrement onéreuses. Depuis quelques années, nous avons vu émerger des « similaires » de ces biomédicaments appelés biosimilaires. Malgré les directives gouvernementales encourageant la prescription des biosimilaires, celles-ci peinent à décoller. En 2018, l'article 51 de la LFSS met en place un financement pour encourager par le biais d'appel à projet la prescription des biosimilaires.

Le service de rhumatologie du CHU de Rouen décide de participer à cet appel à projet et ainsi de promouvoir la prescription des biosimilaires de l'Etanercept dans un premier temps puis ceux de l'Adalimumab dans un second temps.

L'objectif de ce travail est double d'abord établir un état des lieux de la prescription des biosimilaires en étudiant les caractéristiques des patients, celles de la maladie sous-jacente et des traitements (efficacité et tolérance) puis ensuite de réaliser un retour d'expérience des patients switchés par le biosimilaire de leur biomédicament de référence.

Nous développerons dans une première partie la notion de biothérapie et de biosimilarité en réalisant un bref rappel des différents biosimilaires prescrits ainsi que les données sur leur efficacité et tolérance, puis nous aborderons les croyances des patients et des praticiens puis enfin nous nous intéresserons rapidement à l'aspect économique grâce à l'article 51. Dans une seconde partie, nous étudierons notre cohorte de patients du CHU de Rouen traités par biosimilaires afin de déterminer le profil patient, l'efficacité et la tolérance de ces traitements. Enfin nous terminerons par le retour d'expérience des patients switchés par biosimilaire.

PARTIE I : LES BIOSIMILAIRES, ENJEUX THERAPEUTIQUES ET ECONOMIQUES EN RHUMATOLOGIE

1 - Des biomédicaments aux biosimilaires

1.1 - Notion de biothérapie et de biomédicament

Le terme de biothérapie est utilisé depuis plusieurs années. On peut le définir comme un principe actif à visée thérapeutique issu de la biotechnologie médicale.

Les biothérapies regroupent plusieurs types de thérapies : cellulaire, tissulaire, génique, immunologique. C'est ce dernier type de thérapie qui va nous intéresser dans ce travail.

Ces thérapies vont copier des molécules naturellement présentes chez l'homme (anticorps, récepteurs solubles, hormones, interleukines, facteurs de croissance...) et vont permettre de cibler un mécanisme pathologique au sein de l'organisme. On parle alors de médicament biologique ou de biomédicament (1), le terme de biomédicament (2) ayant été introduit plus récemment.

D'un point de vue législatif, selon l'article L5121-1 du CSP, un médicament biologique est *« tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle »*.

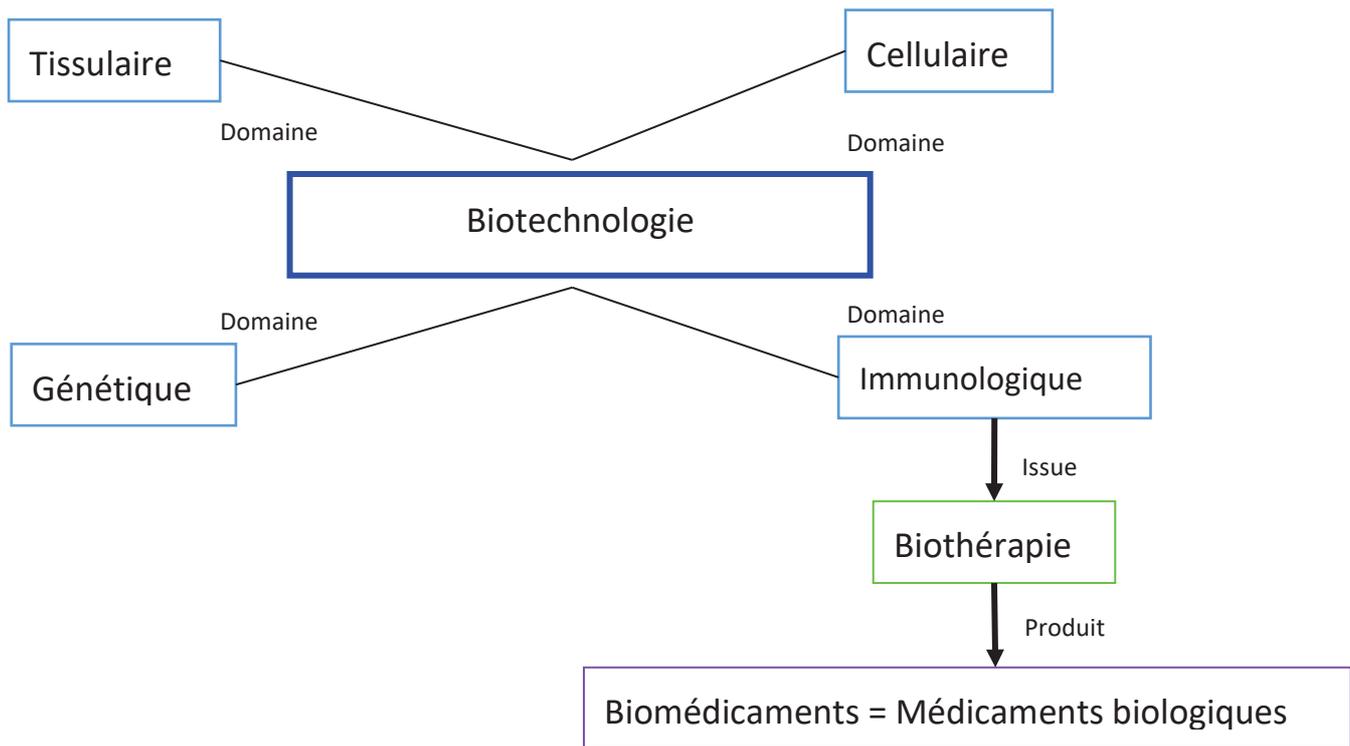


Figure 1 - Les différents types de biotechnologies

Les biomédicaments sont classés selon leur rôle (3) :

- « Substitutifs » : ils vont pallier des insuffisances génétiques ou non.
- « Modificatifs » : ils vont agir en modifiant un processus physiologique défectueux. Ils peuvent avoir une action agoniste, antagoniste ou encore déclencher des réactions immunitaires.

Ils peuvent aussi être catégorisés selon leur origine : soit extraits directement d'organismes, on parle alors de biomédicament naturel. Ils sont plutôt rares ; soit produits à partir de cellules in vitro, on parle de biomédicament recombinant. Une étape de modification génétique de l'organisme vivant est alors indispensable.

	<u>Rôles</u>	<u>Origines</u>
Biomédicaments	Substitutifs	Extraits d'organisme (rare)
	Modificatifs	Recombinants (cellule in vitro)

Figure 2 - Les différents types de biomédicaments

La production de biomédicament recombinant nécessite d'utiliser la technique de l'ADN recombinant. Cela consiste à identifier, isoler et transférer un gène humain dans un organisme hôte à savoir une bactérie (dans la plupart des cas), une levure ou tout autre cellule d'origine animale. Cet hôte va assurer la synthèse de la protéine par transcription et traduction de l'ADN. L'objectif par la suite est d'obtenir un grand nombre de cellules qui produisent la protéine : on parle de culture cellulaire. Celle-ci va être réalisée au sein de bioréacteurs pour permettre une multiplication plus rapide. Les cellules sont ensuite séparées par filtration ou centrifugation, afin de récupérer les protéines produites. Ce procédé s'effectue grâce à des homogénéisateurs ou des centrifugeuses. Les protéines produites sont collectées dans des réservoirs afin d'être purifiées. La purification passe par différentes étapes : l'inactivation virale, l'ultrafiltration, la chromatographie. Elle permet de débarrasser la protéine d'éventuels impuretés ou contaminants. La dernière étape consiste à mettre en forme pharmaceutiquement la protéine afin que celle-ci puisse être administrée au patient. Il s'agit d'un processus long et complexe (4). Le développement de ces molécules est donc particulièrement onéreux.

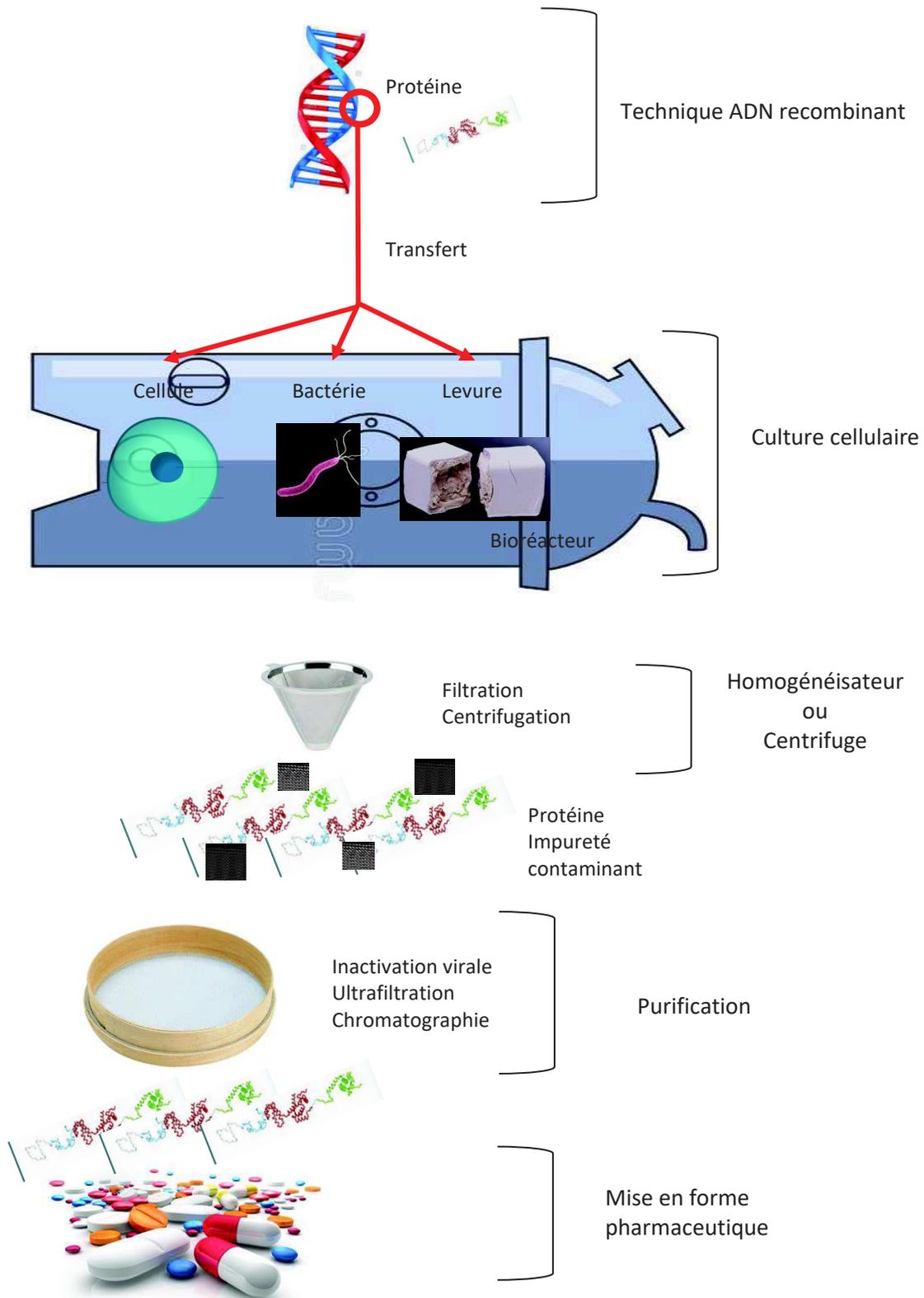


Figure 3 - Processus de fabrication d'un biomédicament

Ces biomédicaments sont à distinguer des substances actives d'origine chimique (2). Ce sont des molécules de poids moléculaire plus important qui possèdent des attributs

complémentaires tels que des phénomènes de glycosylation, sulfatation, amidation qui complexifient d'autant plus leur structure (5).

Ces modifications de structure interviennent lors de la biosynthèse de ces médicaments et vont donner lieu à des molécules variées. Ces variabilités peuvent être décrites sous le terme de « micro-hétérogénéité ». Ainsi, on retrouvera au sein d'un même lot de production des variants de molécules dans des proportions elles-mêmes hétérogènes. Pour chaque campagne de production, le défi est de maîtriser le profil moléculaire, la variabilité intrinsèque ainsi que la reproductibilité de ces biomédicaments.

La constance du profil qualité est primordiale car elle permet d'assurer l'efficacité, la réponse thérapeutique et la sécurité du biomédicament.

Au-delà du processus de production, la source biologique d'où sont extraits les médicaments biologiques ainsi que les conditions d'extraction ou de purification peuvent aussi être une source de variabilité dans le profil de qualité. Cette problématique peut être rencontrée lors du développement de biosimilaires, si celui-ci nécessite un nouveau processus de fabrication.

Ces biomédicaments se distinguent donc des médicaments chimiques par leur structure complexe et hétérogène mais aussi par la difficulté de mise en œuvre de leurs procédés de production et de contrôle. Ces facteurs combinés complexifient ces molécules et contribuent à un niveau de variabilité des différents lots commercialisés. Ce niveau de variabilité doit être maîtrisé, afin de s'assurer de l'absence d'impact sur l'efficacité et la sécurité du biomédicament ou de son biosimilaire.

1.2 - Notion de biosimilaire ou biosimilarité

La notion de biosimilaire est à différencier de la notion de générique. Le générique est un produit de même composition qualitative et quantitative en principe actif qu'un médicament chimique de référence. Le biosimilaire, quant à lui, étant issu du vivant, une « copie » du biomédicament de référence ne peut être parfaitement identique.

Ainsi, la distinction entre les deux entités est réalisée dans l'article L5121-1-15 du CSP (6): *« tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5° du présent article pour être regardé*

comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire. »

Le développement d'un biosimilaire répond à des exigences strictes et nécessite des exercices de comparaison avec le biomédicament de référence. L'article 10 de la directive 2001/83/CE (7) encadre la demande d'AMM d'un biosimilaire et stipule que :

« Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier sur le profil toxicologique et clinique doivent être fournies :

- L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1,2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.*
- En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte les caractéristiques spécifiques de chaque médicament pris séparément. »*

La qualité pharmaceutique doit être démontrée, à savoir le procédé de fabrication, la purification, et la stratégie de contrôle qualité doivent être similaires à la molécule de référence.

Cette comparaison est réalisée par des méthodes analytiques spécifiques. Lorsque le biosimilaire et le biomédicament sont comparés et les différences identifiées, il va s'agir de montrer que les différences identifiées n'impactent pas le profil d'efficacité et la sécurité d'emploi vis à vis du patient.

Ces études comparatives sont fondées notamment sur le suivi des paramètres pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, le profil toxicologique, la bioéquivalence ou encore la biodisponibilité.... Selon le degré de similarité établi entre le princeps et son biosimilaire, l'exigence en termes d'études cliniques sera différente.

Après avoir défini brièvement la notion de biosimilaire et les conditions de commercialisation de celui-ci, nous allons nous intéresser aux biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab, molécules cibles de notre étude.

1.3 - Biosimilaires de l'Etanercept et de l'Adalimumab

1.3.1 - L'Etanercept

L'etanercept est une protéine de fusion du récepteur soluble p75 avec la portion Fc d'une immunoglobuline G1. (Figure 4)

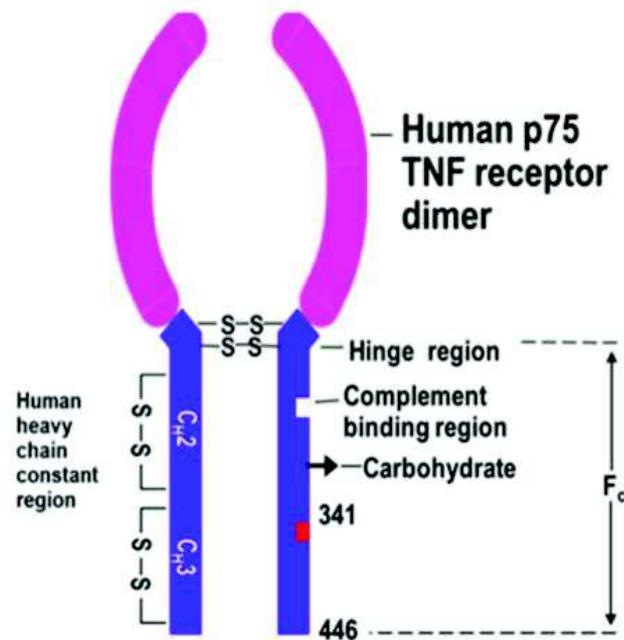


Figure 4 - Schéma de la molécule d'Etanercept (8)

Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF(9) à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique de celui-ci (Figure 5).

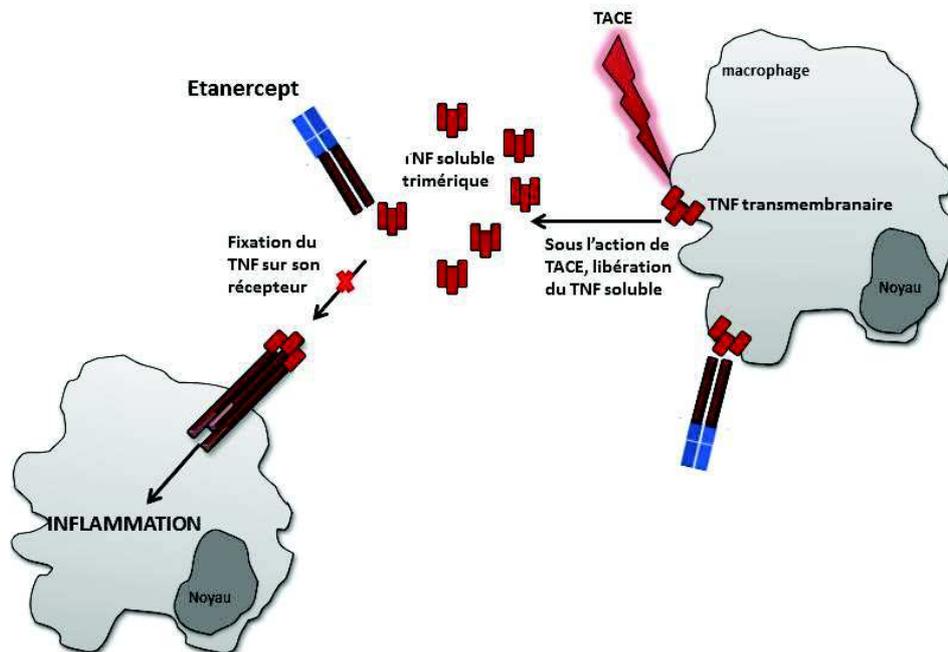


Figure 5 - Mode d'action de l'Etanercept (10)

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF pour Tumor Necrosis Factor) (11) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde.

Des taux élevés de TNF ont été mesurés dans le tissu synovial et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Le biomédicament référence de l'Etanercept est l'Enbrel®, il a obtenu son AMM en février 2000, il s'agit du plus ancien des anti-TNF alpha disponibles en ville. Depuis, deux biosimilaires de l'Etanercept ont été commercialisés, il s'agit de :

- BENEPAI : Obtention de l'AMM en juin 2016 (12).
- ERELZI : Obtention de l'AMM en juin 2017 (13).

TRAITEMENT	FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHE
ERELZI	<ul style="list-style-type: none"> - Solution injectable en seringue préremplie de 25 mg. - Solution injectable en seringue préremplie de 50 mg. - Solution injectable en stylo prérempli de 50 mg .
BENEPALI	

TRAITEMENT	INDICATIONS
ERELZI	<p>POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication). peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX. Il a été montré seul ou en association avec le MTX, que ces deux traitements ralentissent la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
BENEPALI	<p>RHUMATISME PSORIASIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. <p>Il a été montré que ces traitements améliorent les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et</p>

ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

SPONDYLARTHRITE

Spondylarthrite ankylosante

- Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondylarthrite axiale non radiographique

- Traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

TRAITEMENT	POSOLOGIE
ERELZI	<p data-bbox="391 365 794 394">POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</p> <p data-bbox="391 461 1455 551">La dose recommandée de BENEPALI est de 50 mg, administrée une fois par semaine.</p> <p data-bbox="391 618 1455 707">RHUMATISME PSORIASIQUE, SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET SPONDYLARTHRITE AXIALE NON RADIOGRAPHIQUE</p> <p data-bbox="391 730 1455 819">La dose recommandée est de 50 mg de BENEPALI administrée une fois par semaine.</p> <p data-bbox="391 887 1455 1088">Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.</p> <p data-bbox="391 1155 746 1189">Populations particulières *</p> <p data-bbox="391 1211 826 1245"><i>Insuffisants rénaux et hépatiques</i></p> <p data-bbox="391 1267 1023 1301">Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p data-bbox="391 1346 676 1379"><i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i></p> <p data-bbox="391 1402 1455 1491">Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.</p> <p data-bbox="391 1559 826 1592"><i>Insuffisants rénaux et hépatiques</i></p> <p data-bbox="391 1615 1023 1648">Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p>

BENEPALI	<p>POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</p> <p>La dose recommandée d'étanercept est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées.</p> <p>RHUMATISME PSORIASIQUE, SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET SPONDYLOARTHRITE AXIALE NON RADIOGRAPHIQUE</p> <p>La dose recommandée est de 25 mg d'étanercept administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.</p> <p>Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.</p> <p>Populations particulières * (Même recommandations que précédemment pour l'Erelzi)</p>
----------	---

TRAITEMENT	EFFETS INDESIRABLES
ERELZI	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les</p>
BENEPALI	<p>réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.</p> <p>La liste des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte et des données rapportées depuis la mise sur le marché.</p>

1.3.2 - L'Adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé. Il s'agit d'une immunoglobuline G de type 1 produite par des cellules ovariennes de hamster chinois.

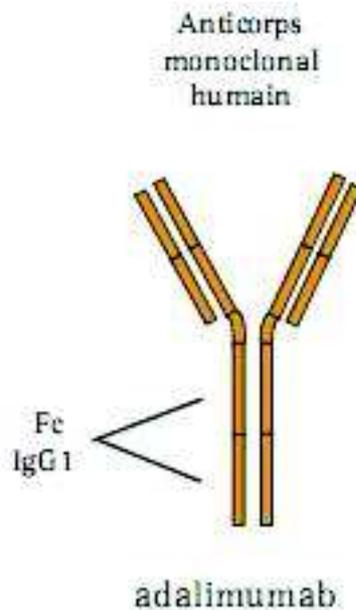


Figure 6 - Schéma de la molécule d'Adalimumab (14)

L'adalimumab va bloquer le TNF soluble et membranaire, et empêcher sa fixation sur les récepteurs cellulaires p55 et p75. Ceci entraîne le blocage de la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires. Il va également moduler les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes.

Le biomédicament référence de l'Adalimumab est l'HUMIRA, il a obtenu son AMM en septembre 2003. Depuis sept biosimilaires ont été commercialisés et autorisés en Europe :

- AMGEVITA : Obtention de l'AMM en mars 2017 (15)
- HALIMATOZ : Obtention de l'AMM en juillet 2018
- HULIO : Obtention de l'AMM en juillet 2018 (16)
- HYRIMOZ : Obtention de l'AMM en juillet 2018
- HEFIYA : Obtention de l'AMM en juillet 2018
- IMRALDI : Obtention de l'AMM en août 2017 (17)
- SOLYMBIC : AMM retirée le 15/06/2018 pour des raisons commerciales

Les trois biosimilaires développés ci-dessous sont ceux ayant l'habitude d'être prescrits par les rhumatologues du CHU de Rouen et étudiés dans ce travail. Il sera développé uniquement les indications rhumatologiques de ces biosimilaires.

TRAITEMENT	FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHE
AMGEVITA	<ul style="list-style-type: none"> - AMGEVITA 20 mg solution injectable en seringue préremplie. - AMGEVITA 40 mg solution injectable en seringue préremplie. - AMGEVITA 40 mg solution injectable en stylo prérempli.
HULIO	<ul style="list-style-type: none"> - HULIO 40 mg, solution injectable en seringue préremplie. - HULIO 40 mg, solution injectable en stylo prérempli. - HULIO 40 mg, solution injectable en flacon (réservé à l'usage pédiatrique)
IMRALDI	<ul style="list-style-type: none"> - IMRALDI 40 mg, solution injectable en seringue préremplie - IMRALDI 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

TRAITEMENT	INDICATIONS
AMGEVITA	<p>POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :</p> <p>Ces trois biosimilaires sont indiqués en association au méthotrexate dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. - Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. <p>Ces trois biosimilaires peuvent être donnés en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</p>

HULIO	<p>Ces traitements ralentissent la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliorent les capacités fonctionnelles lorsqu'ils sont administrés en association au méthotrexate.</p> <p>ARTHRITE LIÉE À L'ENTHÉSITE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de six ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. <p>SPONDYLARTHRITE AXIALE</p> <p><i>Spondylarthrite ankylosante (SA)</i></p>
IMRALDI	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. <p><i>Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. <p>RHUMATISME PSORIASIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond (DMARD) antérieur a été inadéquate. Il a été montré que ces traitements ralentissent la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliorent les capacités fonctionnelles.

TRAITEMENT	POSOLOGIE
AMGEVITA	<p><i>Polyarthrite rhumatoïde</i></p> <p>Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par AMGEVITA.</p> <p>Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Adalimumab. En ce qui concerne l'association aux autres médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate.</p> <p>En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.</p>
HULIO	<p>Les données disponibles de l'adalimumab laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.</p> <p style="text-align: center;">- <i>Interruption du traitement</i></p> <p>Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère.</p> <p>La ré-introduction d'adalimumab après un arrêt de 70 jours ou plus devrait entraîner une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.</p>

	<p>Spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique</p> <p>La posologie recommandée pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.</p> <p>Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.</p> <p>Populations particulières</p> <p><i>Sujets âgés</i></p> <p>Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.</p>
IMRALDI	<p><i>Insuffisants rénaux et/ou hépatiques</i></p> <p>L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.</p>

TRAITEMENT	EFFETS INDESIRABLES
AMGEVITA	<ul style="list-style-type: none"> - Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques. - Des effets indésirables graves ont été rapportés avec l'adalimumab. Les antagonistes du TNF, tels qu'AMGEVITA, HULIO et IMRALDI affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. - Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportées avec l'utilisation de l'adalimumab. - Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.
HULIO	
IMRALDI	

2 - Données des essais thérapeutiques portant sur les biosimilaires administrés par voie sous-cutanée.

Comme évoqué précédemment, la commercialisation des biosimilaires est soumise à des règles strictes.

Conformément au règlement du parlement européen et du conseil, l'AMM des médicaments biosimilaires doit répondre aux exigences de la procédure dite centralisée avec examen du dossier par le CHMP de l'EMA. Cette procédure centralisée permet la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée. En cas d'évaluation positive, le biosimilaire obtient une AMM et l'accès à l'ensemble du marché communautaire européen.

Le dossier de demande d'autorisation comprend des données documentant (18) :

- La qualité pharmaceutique du produit, conformément au module 3 (partie qualité) du CTD (format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché) comme pour toute demande d'AMM. La qualité du médicament candidat biosimilaire est comparée à celle du biomédicament de référence. Ceci afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui peuvent exister. En effet, le procédé de production étant différent de celui du médicament de référence, des différences peuvent exister.
- Les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologique du médicament similaire. Ce profil est à nouveau comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non pas d'établir le profil de sécurité du médicament (celui-ci est connu avec le médicament de référence), mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui peuvent avoir un impact sur le profil d'efficacité clinique.
- Un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance. Des protocoles permettent d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament biosimilaire et le biomédicament de référence.

Sur le plan de l'efficacité, il arrive que les critères de jugement utilisés pour le médicament de référence s'avèrent trop compliqués et peu sensibles pour détecter une éventuelle différence. Le choix des critères de comparaison se fait non seulement en fonction d'une pertinence clinique directe mais aussi en fonction de l'aptitude du critère à distinguer des différences.

Le dossier de demande d'AMM repose donc principalement sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique. En comparaison, pour un médicament générique de médicament chimique (2), le dossier de qualité et l'étude de la bioéquivalence suffisent.

L'évaluation est menée à l'EMA par les États membres de la Commission Européenne (CE). Deux pays sont sélectionnés pour l'évaluation approfondie du dossier de demande d'autorisation. Ces pays rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé leurs conclusions. Ces conclusions sont soumises aux autres pays membres du CHMP afin de dresser la liste de leurs commentaires.

Enfin, dans un contexte d'assurance qualité, certains États Membres sont désignés pour effectuer une revue systématique de l'évaluation scientifique des Rapporteurs. Le CHMP, en séance plénière, se prononce sur les conclusions des Rapporteurs et Co-rapporteurs, établit une liste commune de questions auxquelles le demandeur devra apporter une réponse satisfaisante. Le CHMP peut également s'appuyer sur les recommandations d'un groupe de travail dédié aux médicaments biosimilaires.

Une fois que l'ensemble du dossier est revu, critiqué, et que le demandeur a répondu aux questions posées, le comité émet un avis, et propose un RCP.

L'EMA adresse ensuite son avis à la Commission Européenne qui va décider ou non d'octroyer une AMM officielle qui permettra la commercialisation du médicament dans les 28 États membres.

Après avoir détaillé les différentes étapes qui permettent l'obtention de l'AMM, nous allons nous intéresser aux résultats d'études menées pour les molécules cibles de notre travail à savoir l'Etanercept et l'Adalimumab. Ces études comparent l'efficacité mais aussi la

tolérance des biosimilaires administrés par voie sous cutanée ciblant le TNF alpha avec leur biomédicament de référence.

2.1 - Etanercept

2.1.1 - Efficacité

L'étude pivot (19) compare le biosimilaire, SB4 (Bénépali) et son biomédicament de référence, ETN (Enbrel). L'objectif principal était de comparer l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de ces deux molécules.

Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique de phase III, en double aveugle réalisée dans 73 centres hospitaliers d'Europe, d'Asie et d'Amérique latine. Les patients sont randomisés dans deux groupes différents : l'un recevant 50 mg de SB4 et l'autre 50 mg d'ETN, quotidiennement, en injections sous cutanées.

Le critère principal étudié est l'ACR 20% à 24 semaines : critère d'amélioration pour la polyarthrite rhumatoïde qui consiste, entre autres, en l'amélioration de 20 % ou plus du nombre d'articulations douloureuses et gonflées.

Les patients sélectionnés sont des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active malgré le traitement par méthotrexate.

596 patients sont randomisés dont 299 dans le groupe SB4 et 297 dans le groupe ETN.

Le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 dans le « Per Protocol Set » : PPS (ensemble des patients ayant répondu aux obligations du protocole) est de 78,1% pour SB4 et 80,3% pour ETN. L'Intervalle de confiance à 95% de la différence ajustée (SB4 — ETN) du taux de réponse ACR20 se situe dans la marge d'équivalence prédéfinie de -15% à 15% dans le PPS (IC à 95% -9,41% à 4,98%) et le SAF (95% IC -5,24% à 9,07%), indiquant l'équivalence thérapeutique entre SB4 et ETN (Figure 7).

Les taux de réponse ACR50 et ACR70 à la semaine 24 dans le PPS et le « Full Analysis Set » : FAS (ensemble des patients ayant été inclus dans le protocole) sont équivalents entre SB4 et ETN. Le taux de réponse ACR50 est de 46,6% versus 42,3%, et le taux de réponse ACR70 est de 25,5% vs 22,6% dans le PPS pour SB4 et ETN, respectivement, comme le montre la figure suivante.

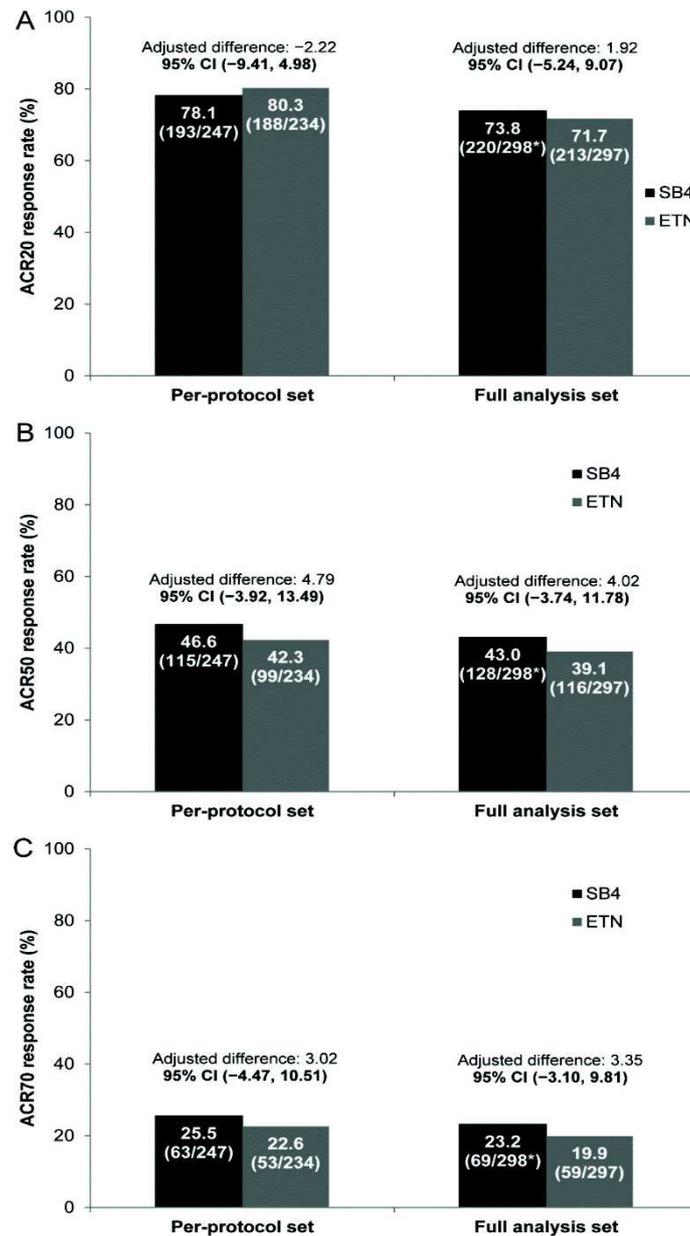


Figure 7 - Taux de réponse ACR à la semaine 24 d'après (19)

L'amélioration moyenne du DAS28 par rapport à l'inclusion est de 2,6 et 2,5 (IC à 95% -0,14 à 0,28) à la semaine 24 respectivement sous SB4 et ETN (figure 8). La proportion de patients obtenant une réponse EULAR bonne ou modérée (figure 8), un score d'activité faible ou une rémission (figure 8) à la semaine 24 selon le DAS28 sont similaires entre SB4 et ETN. L'ACR-N à la semaine 24 est de 45,0% sous SB4 et 43,7% sous ETN.

Figure 4 Changes over time in the disease activity score in 28 joints (DAS28) and European League Against Rheumatism (EULAR) responses at week 24 in the full analysis set. (A) Change in DAS28 up to week 24. (B) EULAR response based on DAS28. (C) Proportion of patients achieving low-disease activity score (LDAS) defined as DAS28 \leq 3.2 and remission defined as DAS28 \leq 2.6. ETN, reference product etanercept.

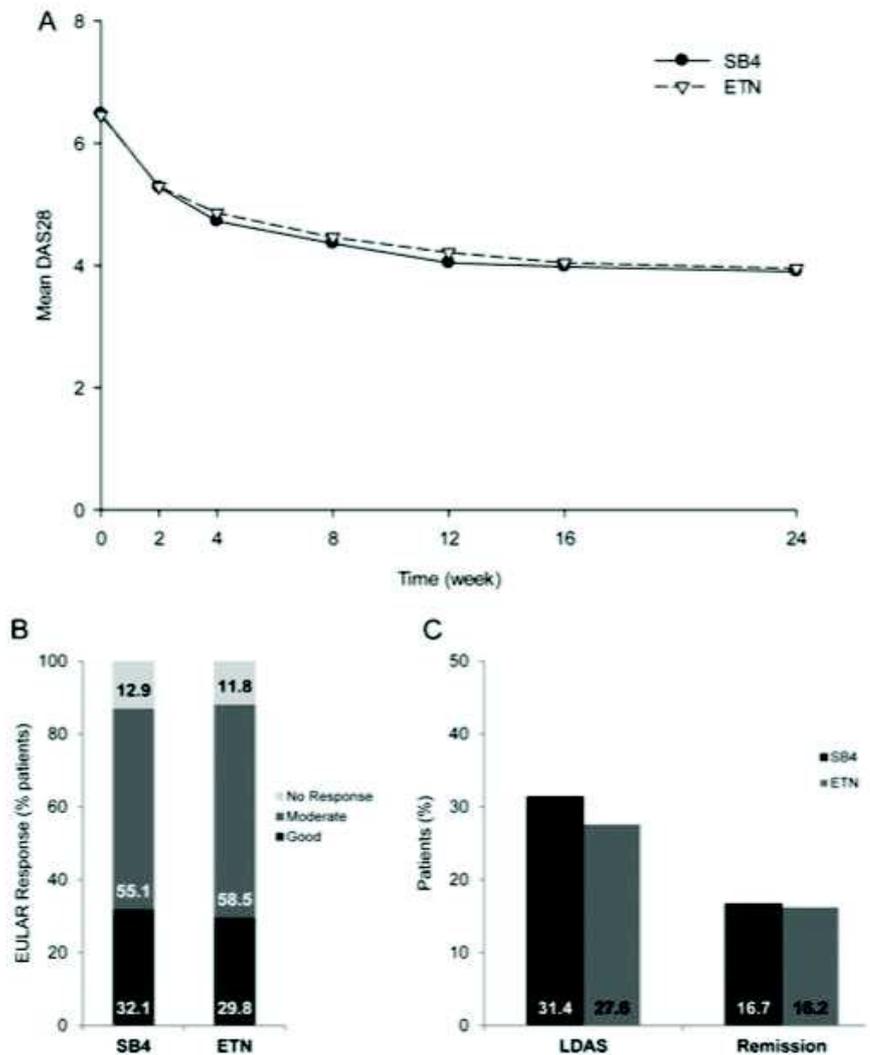


Figure 8 - Modifications au fil du temps du score d'activité de la maladie sur 28 articulations (DAS28) et degré de réponse selon les critères de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) à la semaine 24 d'après (19)

Cette étude montre donc une efficacité comparable entre le biosimilaire SB4 (Bénépali et son biomédicament de référence ETN (Enbrel)).

Au-delà de l'efficacité, la tolérance doit également être vérifiée, c'est le cas dans cette même étude.

2.1.2 - Tolérance

Ainsi, 165 (55,2%) patients dans SB4 et 173 (58,2%) patients dans ETN rapportent au moins un événement indésirable lié au traitement (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 1. On note en premier pour le groupe SB4, les infections des voies respiratoires supérieures (7,0%) puis l'augmentation de l'alanine aminotransférase ALAT (5,0%).

Dans le groupe ETN, l'effet indésirable le plus rencontré est l'érythème au site d'injection (11,1%), devant les infections des voies respiratoires (5,1%) et les rhinopharyngites (5,1%). La plupart des EI sont d'intensité légère à modérée, les EI considérés comme liés au médicament à l'étude ont été rapportés chez 83 (27,8%) et 106 (35,7%) patients traités par SB4 et ETN, respectivement. Des EI graves ont été signalés chez 13 patients pour chacun des deux groupes SB4 et ETN. Trente-quatre patients ont arrêté le traitement en raison d'EI, 15 (5,0%) patients contre 19 (6,4%) .

Aucun des patients n'a développé de tuberculose active au cours de l'étude. D'autres infections graves ont été signalées, chez un patient (0,3%) sous SB4 et quatre (1,3%) patients sous ETN. Des tumeurs malignes ont été rapportées chez trois (1,0%) patientes sous SB4 (carcinome basocellulaire, cancer du sein et cancer du poumon métastatique) et chez un patient (0,3%) sous ETN (carcinome mammaire canalaire invasif).

Les réactions au site d'injection (RSI) se sont produites chez un nombre plus restreint de patients sous SB4 par rapport à ETN. Il y a eu 22 RSI signalés chez 11 patients (3,7%) contre 156 RSI signalés chez 51 (17,2%) patients sous SB4 et ETN, respectivement ($p < 0,001$). La plupart des RSI sont survenus tôt (entre les semaines 2 et 8) et étaient de gravité légère. Un décès a été signalé dans le groupe de traitement SB4 en raison d'une insuffisance cardiorespiratoire, qui n'était pas considérée comme liée au médicament à l'étude.

Tableau 1 : Principaux effets indésirables rencontrés avec ETN et SB4 d'après (19)

Preferred term	SB4 50 mg N=299	ETN 50 mg N=297
Upper respiratory tract infection	21 (7.0)	15 (5.1)
Alanine aminotransferase increased	15 (5.0)	14 (4.7)
Nasopharyngitis	14 (4.7)	15 (5.1)
Headache	13 (4.3)	8 (2.7)
Hypertension	10 (3.3)	10 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased	7 (2.3)	8 (2.7)
Viral infection	7 (2.3)	5 (1.7)
Injection site erythema	6 (2.0)	33 (11.1)
Rheumatoid arthritis	6 (2.0)	9 (3.0)
Bronchitis	6 (2.0)	6 (2.0)
Diarrhoea	5 (1.7)	7 (2.4)
Pharyngitis	4 (1.3)	8 (2.7)
Urinary tract infection	4 (1.3)	7 (2.4)
Lymphocyte count decreased	4 (1.3)	6 (2.0)
Cough	3 (1.0)	10 (3.4)
Erythema	2 (0.7)	10 (3.4)
Dizziness	2 (0.7)	7 (2.4)
Injection site rash	2 (0.7)	6 (2.0)
Injection site reaction	1 (0.3)	7 (2.4)

D'un point de vue immunogénicité, l'incidence des anticorps anti-biomédicament (anti-drug antibodies =ADA) s'est avérée significativement plus faible sous SB4 que sous ETN. Deux (0,7%) patients sous SB4 et 39 (13,1%) patients sous ETN ont été testés positifs au moins une fois jusqu'à la semaine 24 ($p < 0,001$), et un seul patient du groupe ETN avait des anticorps neutralisants. Les ADA sont apparus tôt (entre les semaines 2 et 8) et la plupart des ADA ont disparu après la semaine 12.

2.2 - Adalimumab

2.2.1 - Efficacité

L'étude phare (20) est randomisée en double aveugle, articulée pour démontrer la biosimilarité entre l'ABP 501 (Amgevita) et l'Adalimumab (Humira) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avec une réponse insuffisante au Méthotrexate.

Cette étude a été menée dans 12 pays soit 100 centres en Europe, Amérique du Nord et Amérique latine. Les patients randomisés sont inclus soit dans le groupe ABP 501 soit dans celui de l'Adalimumab, recevant ainsi 40 mg en injection sous cutanée toutes les 2 semaines pendant 24 semaines.

Ainsi, 526 patients ont été randomisés et ont reçu le médicament testé (ABP 501, n=264 ; adalimumab (Humira®), n=262) et 494 (93.9%) ont terminé l'étude (ABP 501, n=243 ; adalimumab, n=251).

À la semaine 24, 74,6% (194/260) des sujets du groupe ABP 501 et 72,4% (189/261) des sujets du groupe adalimumab répondaient aux critères de réponse ACR20 (figure 9). Le Risque Relatif : RR (IC bilatéral à 90%) d'ACR20 à la semaine 24 pour ABP 501 par rapport à l'adalimumab était de 1,039 (0,954, 1,133). L'IC à 90% (0,954, 1,133) se situe bien dans la marge d'équivalence prédéfinie (0,738, 1,355), démontrant l'équivalence clinique entre l'ABP 501 et l'adalimumab (figure 9). De plus, le RD (IC bilatéral à 90%) entre les groupes pour ACR20 à la semaine 24 était de 2,604 (-3,728, 8,936).

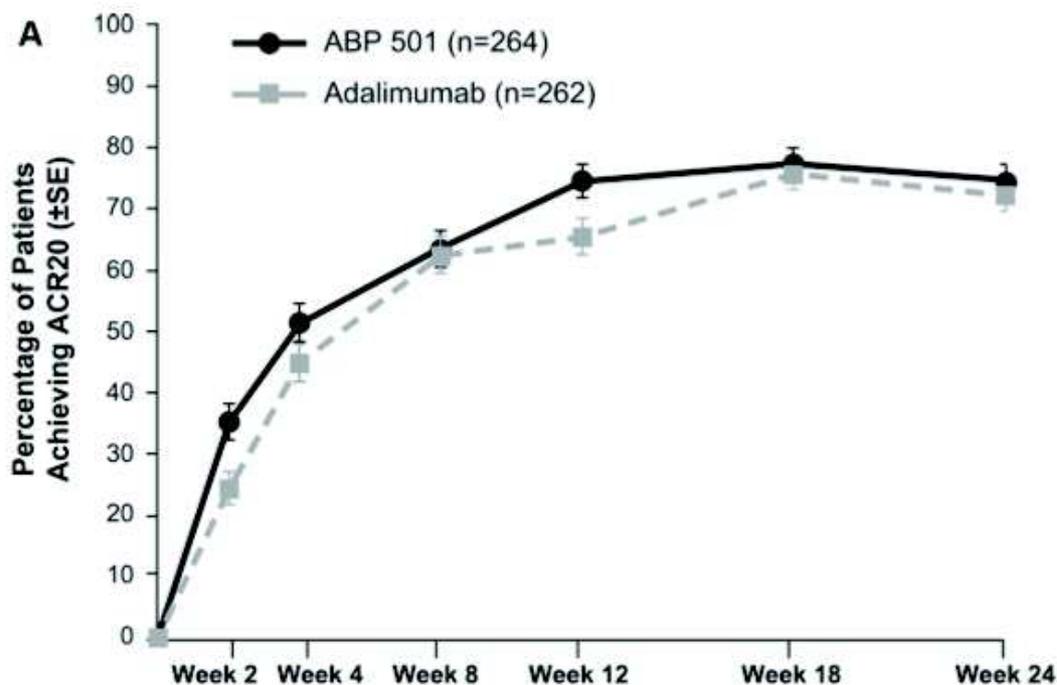


Figure 9 - Pourcentage de patients atteignant l'ACR20 par semaine d'étude d'après (20)

Le pourcentage de patients ayant atteint les critères de réponse ACR50 à la semaine 24 était de 49,2% (120/244) et 52,0% (131/252) pour les groupes ABP 501 et adalimumab, respectivement, avec un RR (IC 90%) pour ABP 501 versus adalimumab de 0,948 (0,819, 1,097) et RD (IC 90%) de -2,836% (-10,220%, 4,547%). La proportion de patients ayant atteint l'ACR50 était similaire dans tous les groupes de traitement tout au long de l'étude. Un total de 26,0% (64/246) et 22,9% (58/253) des patients ont atteint les critères de réponse ACR70 pour ABP 501 et l'adalimumab à la semaine 24, respectivement. Le RR (IC à 90%) pour ACR70 à la semaine 24 était de 1,130 (0,872, 1,464) et le RD (IC à 90%) était de 3,147% (-3,177%, 9,470%). Les pourcentages de patients qui ont atteint l'ACR70 sont également similaires dans les groupes ABP 501 et adalimumab à toutes les semaines d'évaluation.

À la semaine 24, la variation moyenne par rapport au départ du DAS28-CRP était de -2,32 pour les deux groupes, avec une différence entre les groupes de traitement (IC à 90% bilatéral) de -0,01 (-0,18, 0,17), confirmant davantage l'équivalence d'efficacité clinique entre ABP 501 et adalimumab. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale du DAS28-CRP a diminué de manière similaire tout au long de l'étude (critères secondaires) dans les deux groupes, indiquant une réduction de l'activité de la maladie similaire (Figure 10).

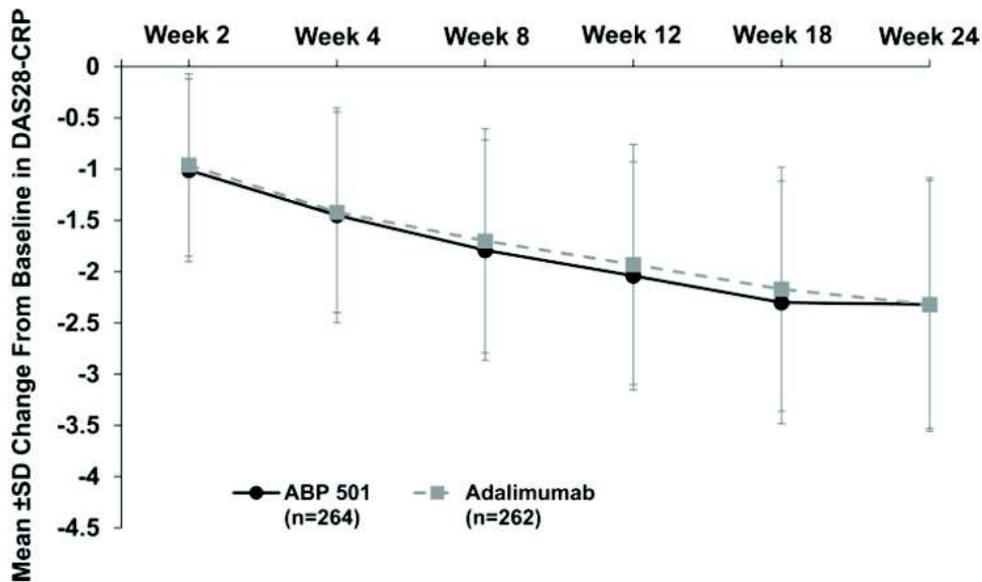


Figure 10 - Variation moyenne +/- écart-type par rapport à la valeur initiale du DAS28-CRP par semaine d'après (20)

2.2.2 - Tolérance

Dans l'ensemble, 52,3% des patients ont manifesté un événement indésirable ou plus au cours de l'étude et les pourcentages de patients déclarant des EI étaient similaires pour les groupes ABP 501 et HUMIRA (50,0% et 54,6%, respectivement) (tableau 2). Les EI rapportés par plus de 3% des patients des deux groupes (ABP 501, adalimumab) étaient la rhinopharyngite (6,4% vs 7,3%), les céphalées (4,5% vs 4,2%), les arthralgies (3,0% vs 3,4%), la toux (2,7 % vs 3,1%) et les infections des voies respiratoires supérieures (1,5% vs 3,8%).

En ce qui concerne les événements indésirables graves (EIG), 23 patients (4,4%) ont déclaré 27 EIG au cours de l'étude et les pourcentages de patients étaient similaires dans les groupes ABP 501 (n = 10 ; 3,8%) et HUMIRA (n = 13 ; 5,0%). Le seul EIG signalé pour plus d'1 patient est une septicémie (n = 2 ; ABP 501). Aucun EIG ou EIG lié au traitement n'est survenu chez \geq 2% des patients pour l'un ou l'autre groupe. Aucun décès n'est survenu dans cette étude.

Les recherches standard pour les EI d'intérêt ont identifié 80 (30,3%) patients dans le groupe ABP 501 et 94 (35,9%) patients dans le groupe adalimumab qui avaient \geq 1 événement d'intérêt (Tableau 2). Les EI d'intérêt au cours de l'étude regroupaient deux tumeurs malignes, à savoir un carcinome basocellulaire et un carcinome épidermoïde. Le premier a été rapporté chez un sujet du groupe ABP 501 alors que le carcinome épidermoïde de la

peau a été signalé chez un sujet du groupe Humira®. Aucun cas de tuberculose active n'a été observé tout au long de l'étude.

Les réactions d'hypersensibilité signalées survenues chez plus de deux patients comprenaient des éruptions cutanées et une dermatite allergique.

Des élévations des enzymes hépatiques ont été signalées, cependant, aucune n'a conduit à un arrêt prématuré de l'étude et aucune n'a été associée à une augmentation de la bilirubine qui pourrait susciter des inquiétudes concernant les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.

Les réactions au point d'injection ont été rapportées respectivement chez 2,3% et 5% des patients dans les groupes ABP 501 et adalimumab.

Tableau 2 : Principaux effets indésirables de l'Adalimumab et l'ABP 501 selon (20)

	ABP 501 (n=264)	Adalimumab (n=262)
	Number of patients, n (%)	Number of patients, n (%)
Any TEAE	132 (50.0)	143 (54.6)
Serious AEs	10 (3.8)	13 (5.0)
AEs leading to discontinuation of IP	5 (1.9)	2 (0.8)
AEs leading to study discontinuation	7 (2.7)	2 (0.8)
AEs of interest		
Any	80 (30.3)	94 (35.9)
Infections	61 (23.1)	68 (26.0)
Malignancies	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypersensitivity	14 (5.3)	10 (3.8)
Haematological reactions	5 (1.9)	5 (1.9)
Heart failure	1 (0.4)	2 (0.8)
Liver enzyme elevations	13 (4.9)	10 (3.8)
Injection-site reactions	6 (2.3)	13 (5.0)

Ces résultats d'étude nous montrent bien une non-infériorité des biosimilaires des anti TNFalpha par rapport à leur biomédicament de référence. Ces études sont des études de référence et permettent d'argumenter la prescription des biosimilaires.

Nous allons maintenant développer les différentes stratégies mises en place pour la prescription de ces derniers.

2.3 - Stratégies de prescription des biosimilaires

L'arrivée des biosimilaires sur le marché français dans les années 2010 a été un défi économique, social et sanitaire.

Comme vu précédemment, le médicament biosimilaire n'est pas un générique. Le terme de « substitution » n'a donc pas la même signification pour un biosimilaire. En effet, le terme substitution est utilisé lors que l'on délivre à un patient un médicament « générique », par rapport à son médicament princeps, celui-ci est de même nature chimique et il possède donc la même composition qualitative et quantitative en principe actif (seuls les excipients peuvent changer). Du fait de la complexité des médicaments biologiques, dans leur structure, leur procédé de production..., lorsque l'on souhaite délivrer à un patient un biosimilaire du médicament biologique de référence, sa « substitution » ne peut être considérée comme celle d'un simple médicament chimique (21).

Afin d'éviter la confusion avec le terme « substitution », le terme « interchangeabilité » a été développé et est défini de la façon suivante : « L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire » Ainsi, la substitution est réservée aux pharmaciens tandis que l'interchangeabilité (22–24) reste un acte médical ; en aucun cas le pharmacien ne peut interchanger un princeps en biosimilaire (23).

De ce fait, la prescription des biosimilaires fait l'objet de recommandations.

En 2014, une première recommandation établie par le biais de l'article 47 de la Loi de Financement de la sécurité Sociale (LFSS) (25) évoque la substitution des biosimilaires par le pharmacien :

- La substitution par un médicament biosimilaire, par le pharmacien, n'est autorisée que lors de l'initiation du traitement. Le patient ainsi que le prescripteur doivent en être informés et l'accord du patient doit être obtenu. Le prescripteur se réserve le droit de ne pas autoriser la « substitution » en inscrivant la mention « non substituable ».

Le pharmacien se doit d'inscrire sur l'ordonnance le nom du biosimilaire délivré

- Un traitement commencé avec le médicament biologique de référence doit être poursuivi comme tel.

En pratique, cette possibilité de « substitution », lors de la dispensation par le pharmacien, prévue par la loi, n'a jamais été appliquée faute de mise en place du décret d'application.

En août 2017, paraît une instruction relative aux médicaments biologiques et à leurs biosimilaires. Cette instruction vient changer les habitudes des prescripteurs. En effet, la LFSS modifie les règles de recours aux biosimilaires en les assouplissant. Il est dorénavant possible de remplacer un médicament biologique par son biosimilaire à n'importe quel moment du traitement. Cette décision fait suite aux études menées sur l'efficacité et la tolérance des biosimilaires.

La prescription de biosimilaires est soumise aux mêmes contraintes que celles des médicaments biologiques :

- l'information fournie au patient doit être adaptée. Celui-ci doit être informé des effets indésirables et des précautions d'emploi relatives à ce type de traitement. S'il y a un changement de médicaments (ex : passage d'un biomédicament de référence à son biosimilaire), le patient doit en être averti et doit consentir à ce changement.
- la traçabilité des biosimilaires est obligatoire comme c'est le cas pour n'importe quel autre médicament biologique.

La prescription d'un biosimilaire n'occasionne pas d'obligations réglementaires supplémentaires par rapport à un médicament biologique de référence.

A l'occasion de cette instruction, la stratégie de prescription et de recours aux biosimilaires est repensée entraînant de nouveaux objectifs.

Pour les patients ambulatoires, les initiations de traitement par biosimilaire doivent être réalisées dans un maximum de cas. En 2017, 70 % des initiations sont réalisées avec un biosimilaire. Le changement d'un biomédicament de référence par un biosimilaire doit être encouragé (24).

Enfin, si deux stratégies thérapeutiques sont envisageables chez un même patient, la plus efficiente d'un point de vue médico-économique doit être choisie. Si l'une des stratégies propose la prescription d'un biosimilaire, celle-ci doit être encouragée.

Pour les patients hospitalisés, la mise en concurrence par les établissements et les groupements d'achat doit être encouragée, permettant ainsi de faire jouer la concurrence et d'obtenir des prix attractifs.

Pour les patients hospitalisés, avec une poursuite de traitement en ville, comme c'est le cas pour les biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab, le biosimilaire doit être encouragé. L'objectif de 70 % de prescriptions de biosimilaire est un objectif à atteindre.

En complément de ces deux instructions, une liste publiée par l'ANSM(26) et régulièrement mise à jour regroupe l'ensemble des biosimilaires autorisés à la prescription sur le marché européen.

La date de dernière mise à jour date de juin 2020 avec l'introduction d'un nouveau biosimilaire pour l'adalimumab.

Dans les dernières recommandations à venir, l'article 29 de l'avant-projet de LFSS 2020(27), précise l'abrogation de la substitution des biosimilaires par les pharmaciens, en initiation de traitement, prévue depuis 2014. La raison invoquée étant l'impossibilité de traçabilité et de sécurité sanitaire lors de la délivrance des produits.

3 - Biosimilaires et effet nocebo

Les données rassurantes des études démontrant l'efficacité et la tolérance des biosimilaires, ainsi que les stratégies de prescriptions mises en place par le gouvernement encouragent donc en théorie, la prescription des biosimilaires. Mais en pratique, les prescriptions des biosimilaires peinent à croître en France. Les biosimilaires sont ainsi victimes d'idées reçues et de « l'effet nocebo ».

L'effet nocebo est extrêmement courant en pratique clinique. Il est induit par les attentes négatives d'un patient quant aux résultats de son traitement. Les effets nocebo dans la pratique clinique se manifestent par la détérioration d'une symptomatologie préexistante ou par le développement de nouveaux symptômes qui sont souvent considérés comme des effets secondaires non spécifiques et sont imputés au traitement. Les réponses nocebo peuvent être induites par des composants de l'entretien thérapeutique avec un professionnel de santé, par exemple la communication du diagnostic, des informations sur le traitement, la divulgation des risques, des effets indésirables et des avantages du traitement, ou l'interaction verbale pendant le traitement.

Le but final du médecin étant la guérison de son patient, ou du moins le soulagement de certains symptômes ou encore la réduction des complications, il est dans la plupart des cas

amené à prescrire un traitement pharmacologique. Cette prescription s'accompagne d'une description des bénéfices mais aussi des risques et effets indésirables encourus avec le traitement. C'est ce processus qui conditionne la réponse thérapeutique et qui peut dans certains cas induire ou aggraver l'effet « nocebo », pouvant aller jusqu'à dégrader le bénéfice thérapeutique attendu. La qualité de la relation médecin-patient est primordiale (28). L'empathie, la patience, l'écoute du médecin ainsi que les attentes du patient vis à vis de son traitement peuvent avoir des conséquences positives mais aussi négatives sur celui-ci. Les interactions négatives sont souvent bien plus délétères sur la prise du traitement (Figure 11)

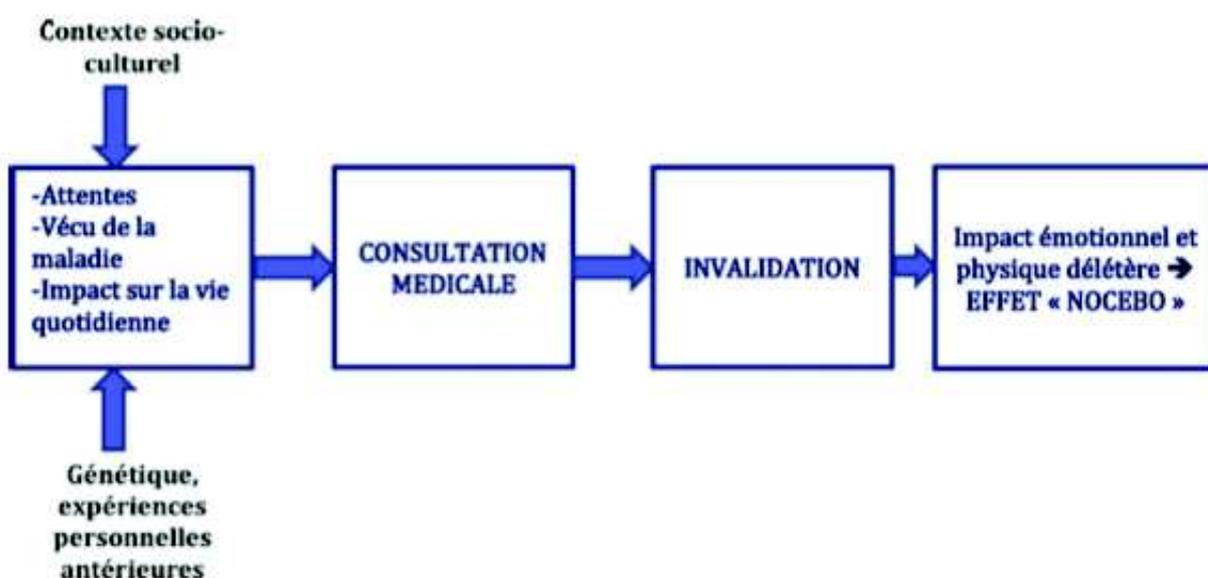


Figure 11 - Schéma modélisant l'effet nocebo d'après (28)

3.1 - Connaissances et peurs/fausses croyances du patient

Pour éviter l'effet « nocebo » et l'échec des thérapeutiques et biosimilaires, il est nécessaire de s'intéresser aux croyances des patients. Les biosimilaires peuvent susciter des inquiétudes auprès des patients. Il est donc primordial de recueillir l'avis de ceux-ci ainsi que leur niveau de connaissances pour espérer une adhésion la plus complète possible au traitement.

Une étude nationale (29) a été menée par le groupe français Comité d'études et de réflexion sur les biosimilaires en rhumatologies (CERBER) de mars à juillet 2017 grâce à un

questionnaire en ligne. Cette étude cherche à évaluer l'information prodiguée aux patients et leurs perceptions des biosimilaires.

629 participants ont répondu au questionnaire en ligne ; 68 % des patients étaient traités par biomédicament mais seulement 7 % ont reçu un biosimilaire. Ainsi, 273 personnes savent ce qu'est un biosimilaire soit 44 % des individus sondés. Parmi les 273 personnes, 44 sont traités par biosimilaire, les 229 autres personnes sont naïves de biosimilaires mais connaissent la notion de biosimilaire pour la plupart, par le biais d'associations de patients. Parmi l'ensemble des participants, 28% n'ont jamais entendu parler des biosimilaires, 29% ont connaissance de l'existence de ce type de traitement sans savoir vraiment de quoi il s'agit, 34 % savent à quoi le terme « biosimilaire » fait référence et seulement 9% se sentent familier avec ce terme.

Parmi les 273 patients conscients de l'existence des biosimilaires et les 44 patients traités par biosimilaires, les deux tiers se sentent insuffisamment informés.

En ce qui concerne le « switch » d'un biomédicament vers son biosimilaire, parmi les 44 patients sous biosimilaires, 21 ont switché du biomédicament référent vers son équivalent biosimilaire. 4 patients n'ont pas été prévenus du traitement par biosimilaire, et parmi les 17 patients informés, 4 n'ont pas donné leur accord pour être traités par biosimilaire.

Dans le tableau suivant, figurent les informations données aux patients avant la prescription du biosimilaire.

Tableau 3 : Informations données aux patients traités par biosimilaires d'après (29)

Table 3

Given information to patients treated with biosimilar.

Given information	Patients treated with biosimilar (initiation or switch)	Patients switching from originator to biosimilar
The word "biosimilar" has been pronounced	72.0%	70.6%
It is the same treatment	51.1%	11.0%
The molecular structure is not strictly the same	17.9%	0%
Clinical data have shown similar efficacy and safety profile comparatively to the originator bDMARD	32.1%	35.3%
It is a generic treatment	44.4%	47.1%
The word "generic" has not been pronounced	55.6%	52.9%

L'information « il s'agit du même traitement » est donnée chez 55 % des patients dans le cas d'une initiation par biosimilaire et seulement chez 11 % des patients dans le cas d'un switch. On remarque que le mot « générique » a été prononcé dans plus de la moitié des cas ; pourtant la définition du biosimilaire s'attache à bien le différencier du générique.

Enfin, 97% des sondés pensent qu'informer le patient est nécessaire, 91% pensent que c'est utile à l'acceptation et 88% pensent que cela peut améliorer l'observance. 15% estiment qu'une information donnée peut induire ou majorer les craintes du patient. Cette dernière information nous montre bien qu'un effet « nocebo » peut intervenir avec ce type de traitement.

Après avoir évalué la connaissance des patients, le questionnaire s'est intéressé aux croyances des patients. On note alors que 60 % des sondés s'inquiètent d'une efficacité réduite avec les biosimilaires, 57 % s'interrogent sur leur tolérance et 53 % sur leur qualité. 88% contestent le principe d'extrapolation et la moitié souhaitent disposer de données cliniques d'efficacité et de tolérance dans l'ensemble des indications.

Cette étude fait également ressortir d'autres notions. En effet, La plupart des patients estiment que le switch doit relever d'une prescription médicale et seulement 2% sont favorables à la substitution par le pharmacien. Le rôle du rhumatologue est essentiel et 78 % estiment que l'information donnée par celui-ci est la plus influente à leurs yeux.

Par ailleurs, 99 % des patients se disent sensibles aux coûts des traitements mais seulement 21 % d'entre eux n'ont aucune hésitation quant aux économies réalisées grâce à leur prescription.

Un certain nombre de patients craignent une moindre qualité des biosimilaires du fait de leur moindre coût. Ainsi, ils considèrent ces traitements comme des « contrefaçons » ou des « sous médicaments ». Les patients déclarent qu'ils seraient plus vigilants quant aux effets indésirables et à l'efficacité si on leur proposait un biosimilaire, entraînant possiblement ce fameux effet « nocebo ».

Les principales craintes des patients sont donc une perte d'efficacité et la survenue d'effets secondaires notamment chez les patients à qui l'on propose un switch du biomédicament vers le biosimilaire.

A travers cette étude, on s'aperçoit que les patients souhaitent avoir une information approfondie et détaillée en ce qui concerne les biosimilaires, ce qui leur permettrait une meilleure adhésion au traitement (30). Cette information doit être relayée par leur rhumatologue afin de préserver la relation de confiance patient-médecin.

Mais d'autres études révèlent que les rhumatologues peuvent parfois être réticents à informer leurs patients par peur d'induire des craintes concernant les biosimilaires. C'est ce qui va nous intéresser dans la suite de ce chapitre.

3.2 - Connaissances et croyances des praticiens

Les connaissances et croyances des praticiens vont fortement influencer l'adhésion au traitement de leurs patients (31,32). C'est pourquoi le médecin doit être convaincu de l'efficacité, de la tolérance et de la qualité des traitements qu'il prescrit.

En 2015, une étude (33) a été menée par l' OMEDIT Alsace, pour évaluer la perception des rhumatologues sur les biosimilaires.

Cette étude, conduite au début de la commercialisation des biosimilaires, a permis de recueillir les réponses de 116 rhumatologues à partir d'un questionnaire envoyé par mail à 500 rhumatologues français exerçant en ville et/ou l'hôpital.

Le questionnaire était articulé de la façon suivante : une première partie permettant de connaître les caractéristiques des rhumatologues participants, une seconde partie évaluant leurs connaissances, une troisième portant sur leur expérience vis à vis des biosimilaires et enfin une dernière partie ayant trait à leurs opinions sur les biosimilaires.

Sur les 116 rhumatologues participants, 29,3 % sont des rhumatologues hospitaliers, 32,8% des rhumatologues de ville et 38% exercent à la fois en ville et à l'hôpital.

A propos de leur niveau de connaissances, une grande majorité rapporte que leur niveau de connaissances est faible, et c'est presque 4% qui ne connaissent pas du tout cette notion.

C'est ce que nous détaille la figure suivante (Figure 12).

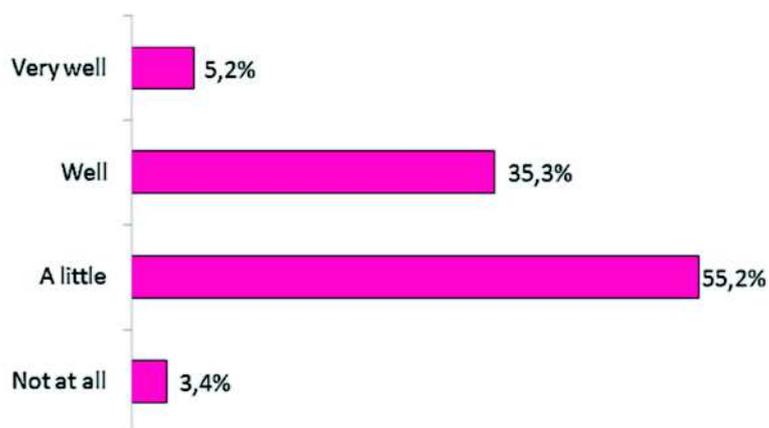


Figure 12 - Graphique représentant le niveau de connaissances des rhumatologues d'après (33)

Les praticiens hospitaliers semblent plus familiers avec la notion de biosimilaire. En effet, 64,7% des rhumatologues hospitaliers considèrent qu'ils ont un bon à un très bon niveau de connaissances sur les biosimilaires contre 26,3 % des rhumatologues de ville.

Dans un même temps, ce sont 61,8% des praticiens hospitaliers qui affirment être bien voire très bien informés sur ces thérapies contre seulement 23,7 % des rhumatologues de ville.

Il apparaît donc logique que le niveau de connaissances soit perçu comme plus important chez les praticiens hospitaliers.

Les sources d'informations rapportées par les praticiens sont les suivantes :

- Publications scientifiques 83,6%
- Laboratoires pharmaceutiques 75,9%
- Formation continue 72,4%
- Collègues médecins 54,3% et pharmaciens 19%

Concernant les croyances, on remarque que 45,7% des rhumatologues pensent que l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires n'est conditionnée uniquement que par des études pharmacocinétiques de bioéquivalence entre le biosimilaire et le biomédicament d'origine.

La plupart des rhumatologues expriment un manque de confiance envers les biosimilaires car il ne se sentent pas assez informés surtout sur la question de la sécurité de ces traitements (Figure 13)

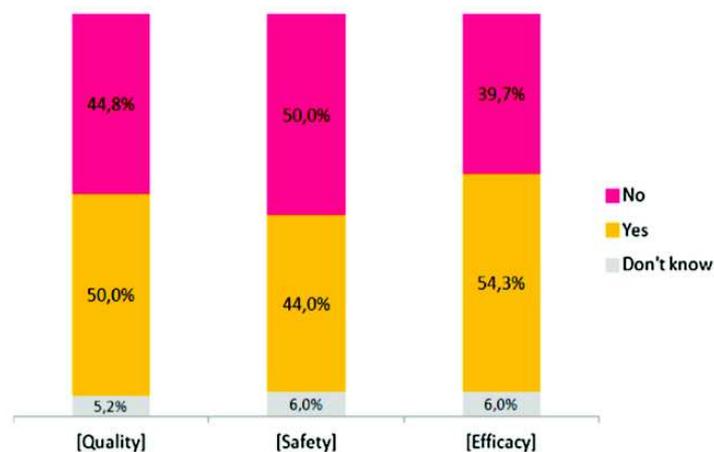


Figure 13 - Graphique représentant les réponses des rhumatologues à la question « vous sentez vous suffisamment informés pour prescrire un biosimilaire ? » (Qualité, sécurité et efficacité) d'après (33)

Sept rhumatologues sur dix font part d'inquiétudes sur la substitution, les effets indésirables, l'immunogénicité... et plus de la moitié se posent des questions sur la qualité, le processus de fabrication et l'efficacité.

Pour leur pratique de prescription, seulement huit rhumatologues ont déjà prescrit un biosimilaire. Il faut noter qu'en 2015, c'est seulement l'avènement des biosimilaires (34), et peu de biomédicaments possèdent un biosimilaire commercialisé. Seul l'infliximab possède déjà deux biosimilaires sur le marché (Remsima® et Inflectra®).

Enfin, concernant leurs opinions, neuf rhumatologues sur dix estiment que la réduction des coûts de santé est un bon argument pour faciliter la prescription des biosimilaires.

Les principales barrières rencontrées pour la prescription des biosimilaires sont :

- l'extrapolation des données d'efficacité et de tolérance d'une indication d'un biosimilaire à l'ensemble des indications du médicament biologique de référence.
- le manque d'information sur la tolérance des traitements.
- le risque d'augmentation des inquiétudes des patients quant à la substitution et leur souhait d'être traité avec le biomédicament de référence.
- le manque d'essais cliniques réalisés.

88 % estiment concevable de commencer un traitement par un biosimilaire chez un patient naïf mais seulement un quart des rhumatologues envisagent un switch par biosimilaire lorsque le patient est équilibré avec le biomédicament princeps.

Ces données nous montrent bien que les rhumatologues sont dans l'ensemble favorables à l'implantation des biosimilaires et sont investis des questions économiques liés au coût des biothérapies.

Cette étude, même si elle n'est pas récente, met en lumière un manque d'informations et de connaissances sur ces thérapeutiques que sont les biosimilaires.

Aujourd'hui, les biosimilaires sont beaucoup plus connus qu'en 2015, et les prescriptions beaucoup plus nombreuses. Les médecins sont certainement plus à l'aise avec ces traitements et surtout mieux informés.

La connaissance et la formation sont donc des éléments clés pour que le médecin puisse faire adhérer le patient au traitement. En effet, un médecin convaincu de l'efficacité et de la sécurité du traitement ne pourra que persuader son patient du bien-fondé de son traitement.

Comme nous l'avons décrit au cours de ce chapitre, les biosimilaires peuvent pâtir de leur image négative. Le taux de recours aux biosimilaires en 2018 en France est encore très bas comparé à nos voisins européens. C'est pourquoi, en 2018, le gouvernement et notamment le ministère de la santé et des solidarités développe un nouveau projet de loi : l'article 51.

4 - Biosimilaires et Article 51

Nous allons nous intéresser à la politique de santé développée par le gouvernement pour promouvoir la prescription des biosimilaires (35,36) en effectuant en premier lieu un bref rappel sur la consommation des biosimilaires avant l'entrée en vigueur de ce texte de loi.

En ville, les médicaments biologiques représentent un chiffre d'affaires important et en forte croissance. Le chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) des médicaments biologiques a presque doublé entre 2006 et 2018, passant de 2,3 milliards d'euros en 2006 à 4,4 milliards d'euros en 2018 (37). Les médicaments biologiques représentent 21,3 % du CAHT en ville. Le CAHT des médicaments non biologiques a reculé, de son côté, de 7% au cours de la même période, pour atteindre 16,2 milliards d'euros en 2018. À l'hôpital, dans le cadre de la liste en sus, l'assurance maladie dépense 2,9 milliards d'euros pour des médicaments biologiques, soit 83 % des dépenses totales de médicaments de la liste en sus.

Si le nombre d'unités vendues est faible, comparé à celui des médicaments non biologiques, le tarif de commercialisation des médicaments biologiques est beaucoup plus élevé, ce qui se traduit par un montant de dépenses important, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Fin 2018, quatorze groupes de médicaments biologiques similaires représentent 52,8 % des unités de médicaments biologiques à l'hôpital, et 23,2 % en ville. Parmi ces quatorze groupes biologiques similaires, seuls dix groupes de médicaments comprennent des biosimilaires commercialisés. Ils ne comptent que pour 20 % des unités de médicaments biologiques à l'hôpital et 13 % en ville. C'est seulement sur ce champ restreint que la part de marché des biosimilaires peut s'apprécier.

À l'hôpital, les médicaments biosimilaires ne comptent que pour 1,5 million d'unités des 12,3 millions d'unités pour lesquelles il est possible de les privilégier, soit 17 %.

En ville, les biosimilaires ont également une faible part de marché, avec seulement 1,9 million d'unités de médicaments biosimilaires (soit 25 % de part de marché sur le champ des médicaments où ces alternatives existent). La commercialisation récente de biosimilaires en 2018, pour sept groupes biologiques similaires, peut en partie expliquer leur faible présence sur le marché. Elle date en effet des cinq dernières années, et même de 2018 pour trois d'entre eux.

Pour les molécules biologiques faisant partie de la liste en sus et pour lesquelles l'enjeu financier repose exclusivement sur la consommation à l'hôpital, la part des médicaments biosimilaires est plus grande que pour les autres groupes biologiques similaires. Par exemple, pour le rituximab et l'infliximab, produits de la liste en sus non commercialisés en ville, près des deux tiers des médicaments achetés par les hôpitaux sont des biosimilaires.

Pour d'autres molécules, la percée des biosimilaires constitue un gros enjeu financier en ville, comme l'etanercept et l'adalimumab (38) qui sont des prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). L'etanercept (39) existe sous forme biosimilaire depuis 2016. La part de marché des biosimilaires pour cette molécule s'élève, en 2018, à 30% à l'hôpital et à 14 % en ville (Tableau 4). La date de commercialisation de l'adalimumab étant beaucoup plus tardive (octobre 2018), la pénétration de ces biosimilaires ne peut être renseignée. Ces parts de marché restent en 2018 très en deçà de l'objectif défini dans le cadre de la stratégie nationale de santé 2018-2022, qui vise un taux de pénétration des biosimilaires de 80 % sur leur marché de référence d'ici 2022.

Tableau 4 : La pénétration des biosimilaires en ville et à l'hôpital en France en 2017 et 2018 d'après (37)

Pénétration des biosimilaires à l'hôpital et en ville

Substance active	Part des biosimilaires à l'hôpital (en %)		Dépense dans la liste en sus pour le groupe biologique (en millions d'euros) en 2018	Part des biosimilaires en ville (en %)		CAHT en ville du groupe biologique (en millions d'euros) en 2018	Date de commercialisation du premier biosimilaire
	2018	2017		2018	2017		
Insuline glargine (A10AE04)	41	17	HL	13	5	145	janvier 2016
Enoxaparine (B01AB05)	0	NC	HL	4	NC	135	septembre 2018
Epoétéine (B03XA01)	24	17	HL	63	54	72	juillet 2008
Follitropine alfa (G03GA05)	2	10	HL	46	37	64	mai 2015
Somatropine (H01AC01)	5	6	HL	33	32	54	mai 2007
Rituximab (L01XC02)	68	5	150	RH	RH	RH	septembre 2017
Filgrastim (L03AA02)	99	97	HL	92	88	68	mars 2009
Etanercept (L04AB01)	30	6	0,2	14	4	182	octobre 2016
Infliximab (L04AB02)	62	39	148	RH	RH	RH	février 2015
Adalimumab (L04AB04)	1	NC	3	0	NC	434	octobre 2018

NC : non commercialisé en 2017 (substance toujours sous brevet), HL : hors liste en sus, RH : réserve hospitalière, médicament non commercialisé en ville. CAHT : chiffre d'affaires hors taxe

Note • Part des biosimilaires en unités communes de dispensations (UCD).

Lecture • En 2018, les biosimilaires représentent 30 % des unités d'etanercept à l'hôpital et 14 % en ville. L'etanercept (biosimilaires et bioréférents compris) représente en 2018 une dépense de 0,2 million d'euros dans la liste en sus, et un chiffre d'affaires hors taxe de 182 millions d'euros en ville.

Champ • Groupes biologiques similaires avec un biosimilaire commercialisé à fin 2018

Sources • Données GERS (parts ville et hôpital et CAHT ville), ScanSanté (dépense liste en sus), traitement DREES.

Le taux objectif de pénétration des biosimilaires n'étant pas à la hauteur de celui fixé par le gouvernement en 2018, une nouvelle mesure d'incitation a été développée à travers un nouveau texte de loi : l'article 51.

4.1 - Présentation de l'article 51

En avril 2018, la LFSS introduit, à travers l'article 51 (40), un nouveau dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations dans notre système de santé. Ce projet a pour but de développer de nouvelles stratégies organisationnelles. Leur but est d'améliorer le parcours de soins et son accès, l'efficacité du système de santé et la pertinence de la prescription des produits de santé.

Il s'agit d'un projet participatif innovant avec de nouveaux modes de financement.

La circulaire du 13 avril 2018 (41) relative au cadre d'expérimentation pour les innovations organisationnelles prévu par l'article 51 de la LFSS pour 2018 précise les modalités de mise en œuvre du dispositif de l'article 51 par les ARS.

Dans le cadre de cet article 51, un arrêté est publié le 12 février 2019 (42) pour inciter à la prescription hospitalière des médicaments biologiques similaires délivrés en ville.

Cette expérimentation vise à évaluer l'intérêt d'un dispositif prévoyant spécifiquement l'incitation financière des services prescripteurs à un plus grand recours à la prescription de médicaments biosimilaires, lorsque la prescription est exécutée en ville. Cette rémunération porte sur les groupes de médicaments pour lesquels des médicaments biosimilaires ont récemment été admis au remboursement, et dont la prescription est au moins pour partie hospitalière mais exécutée en ville.

Les groupes de médicaments retenus sont :

- l'etanercept de la classe des anti-TNF alpha (groupe etanercept) ;
- l'insuline glargine (groupe insuline glargine) ;
- l'adalimumab de la classe des anti-TNF alpha (groupe adalimumab).

Les groupes etanercept et insuline glargine font l'objet d'un premier appel à projet en 2018. Le groupe adalimumab quant à lui fait l'objet d'un second appel à projet en 2019. Cette incitation financière est possible, car seul un nombre limité de services (ou pôles d'activité) par établissement (notamment les rhumatologues, les gastro-entérologues, les diabéto-endocrinologues ou les dermatologues) sont concernés par la prescription des groupes précités.

Ainsi, les établissements participant à l'expérimentation reçoivent une rémunération incitative à la prescription de médicaments biosimilaires. Le niveau de cette rémunération dépend de la proportion de patients suivant un traitement biosimilaire (par rapport au traitement de référence), et du nombre total de patients suivis par le ou les services hospitaliers prescripteurs.

4.2 - Objectifs et enjeux de l'article 51

Ce dispositif expérimental a pour but de trouver la meilleure façon de favoriser le développement de la prescription des médicaments biosimilaires.

L'objectif principal est d'obtenir une augmentation plus rapide d'au moins 15 points du taux de prescription des médicaments biosimilaires dans les établissements participant à

l'expérimentation, par rapport à des établissements comparables (s'agissant de la taille, du statut juridique, et du nombre de patients traités) n'y participant pas.

Cette expérimentation doit permettre à travers le développement des biosimilaires :

- de diversifier les sources d'approvisionnement pour les classes de médicaments concernées, et ainsi mieux sécuriser la disponibilité de ces produits.
- de faciliter la prise en charge de nouvelles innovations médicamenteuses grâce au dégagement de marges de manœuvre financière par la mise en concurrence des prix des biomédicaments.
- une meilleure concurrence entre laboratoires pharmaceutiques pour les établissements hospitaliers, et donc de plus grandes capacités de négociation lors de l'achat de ces produits.

Cette expérimentation a pour but d'accroître le taux de recours aux médicaments biosimilaires. L'augmentation de ce taux conduirait à réaliser le double objectif qui est d'une part d'offrir une plus grande sécurité d'approvisionnement des médicaments biologiques en augmentant le nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles, et d'autre part de dégager des marges d'efficience sur ces classes de médicaments pour permettre la prise en charge d'autres traitements thérapeutiques plus coûteux et plus innovants.

4.3 - Application en pratique

Selon l'arrêté, tout type d'établissement de santé est potentiellement éligible à cette expérimentation : public, privé, privé à but non lucratif. Seuls quarante établissements au maximum peuvent participer à chaque expérimentation sur un groupe de médicaments.

Il faut savoir que les établissements déjà sélectionnés lors d'un précédent appel à projet sont autorisés à candidater à un appel à projet portant sur d'autres groupes de médicaments. Le fait d'avoir été sélectionné ou non à un précédent appel à projet ne conditionne pas la décision pour le nouvel appel à projet. D'un point de vue pratique, les établissements et les services concernés manifestent leur volonté de participer à l'expérimentation auprès de l'ARS et de la CPAM dont ils relèvent.

Les établissements souhaitant participer à l'expérimentation adressent à leur ARS une réponse à l'appel à projet.

Si leur candidature est retenue, ils s'engagent à mettre en œuvre et respecter les dispositions du cahier des charges mis en place.

La durée de l'expérimentation est de trois ans au maximum, à compter de la publication de l'arrêté de sélection des établissements de santé participants.

L'expérimentation commence à compter de la publication de l'arrêté de sélection des établissements de santé participants.

Pour le groupe etanercept, elle se déroule au maximum jusqu'au 1er octobre 2021. Pour le groupe adalimumab, elle se déroule sur une durée de trois ans à compter de la publication de l'arrêté de sélection des établissements de santé participants.

Un suivi périodique des résultats obtenus par les établissements est effectué par la DSS sur la période de l'expérimentation, et partagé avec les ARS.

L'évaluation de l'expérimentation globale aura lieu au plus tard mi-2022.

Les établissements sélectionnés dans le cadre de l'expérimentation peuvent se situer sur l'ensemble du territoire français. Cela permet ainsi de tester des schémas de contractualisation entre les services concernés et les établissements les plus divers possibles. Ces schémas d'intéressement peuvent inclure les services médicaux mais aussi le service de pharmacie. Cela peut permettre aux services de financer différentes actions : achat de matériel, mise en place d'action d'éducation thérapeutique, projets de recherche, participation à des conférences...

Le versement de la rémunération incitative, à chaque établissement, est conditionné au respect des conditions de prescription et de prise en charge pour les produits concernés. Dans ce cadre, une attention renforcée est portée aux établissements pour lesquels une modification importante des volumes de prescription d'un groupe de médicaments est observée. Les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale, en lien avec les ARS et l'assurance maladie, peuvent décider de suspendre le versement de l'intéressement si le non-respect des conditions de prescription et de prise en charge pour les produits concernés

est fortement suspecté.

Les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale peuvent demander aux ARS, des informations complémentaires en lien avec l'expérimentation durant toute sa durée. Ces informations peuvent notamment concerner les modalités d'exécution du schéma d'incitation prévu par l'établissement ou la mise à jour des données relatives aux services et prescripteurs concernés.

Les ARS sont chargées du contrôle de la bonne application du schéma d'incitation retenu dans le cadre de l'expérimentation. Les ARS communiquent le résultat de ces contrôles aux ministres en charge de la sécurité sociale.

Les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale peuvent adapter, au cours de l'expérimentation, la liste des établissements et services y participant.

Le schéma incitatif (notamment la liste des groupes de médicaments faisant l'objet de l'expérimentation, le mode de calcul et le niveau de rémunération) peut être revu au cours de l'expérimentation, et au minimum une fois par an. Les ARS sont tenues informées par les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale de l'évolution éventuelle du schéma d'incitation. Elles en informent sans délai les établissements concernés.

Selon le groupe de médicaments concerné par l'expérimentation, il est défini un médicament référent et les médicaments biosimilaires associés.

Au sein du service de rhumatologie de Rouen, ce sont les 2 groupes de médicaments suivants auxquels nous nous sommes intéressés :

Tableau 5 : Groupe de médicaments référents et biosimilaires concernés par l'Article 51

	Médicaments biosimilaires	Médicaments référents
Groupe ETANERCEPT	Bénépali, Erelzi	Enbrel®
Groupe ADALIMUMAB	Amgevita, Imraldi, Hulio	Humira®

Il existe d'autres biosimilaires en particulier pour le groupe adalimumab (comme vu dans le premier chapitre), mais ce sont les biosimilaires ci-dessus que les rhumatologues du CHU de Rouen ont l'habitude de prescrire.

La rémunération « REM » touchée par l'établissement suit le calcul ci-dessous :

$$REM_{\text{année}} = V_{\text{année}} \times R \times t_{\text{année}}$$

- $REM_{\text{année}}$: rémunération touchée par l'établissement au cours de l'année X.

- $V_{\text{année}}$: représente le volume de prescription de l'établissement pour l'année X. Pour chaque établissement, ce volume de prescription correspond au nombre de boîtes délivrées en ville pour les patients rattachés à cet établissement. Cela inclut les boîtes de médicaments biosimilaires et les boîtes de médicaments référents. Le volume de prescription d'un établissement pour l'année X pris en compte pour le calcul de l'intéressement tient compte des différences de dosage qui peuvent exister entre les conditionnements.

-R est la rémunération marginale correspondante, c'est à dire la rémunération incitative pour une boîte de médicaments biosimilaire délivrée à la place d'une boîte de médicament référent. Le niveau de cette rémunération marginale est de 30% pour cette expérimentation.

Tableau 6 : Rémunération marginale en fonction du groupe de médicaments

Groupe de médicaments	Rémunération R
etanercept	45 euros
adalimumab	43,035 euros

- $t_{\text{année}}$ est le taux de recours réalisé pour l'année X aux médicaments biosimilaires de la classe.

Pour illustrer les propos nous allons donc prendre un exemple :

En 2019, pour un service d'un centre hospitalier qui prescrit de l'adalimumab à 400 patients, et dans l'hypothèse où ces patients consomment pendant l'année 3000 boîtes d'Humira et 2800 boîtes d'Amgevita :

Le taux de recours à Amgevita en 2019 se calcule de la manière suivante

$$T_{2019} = (\text{nombre de boîtes d'Amgevita 2019 consommés par des patients initiés au CH}) / (\text{nombre de boîtes d'Amgevita} + \text{Nombre de boîtes d'Humira initiés au CH}) = 2800 / 5800 = 48,27\%$$

$$REM_{2019} = \text{volume} \times \text{rémunération marginale} \times \text{taux de recours} = 5800 \times 43,035 \times 48,27\% = 120\,483,37 \text{ euros.}$$

PARTIE II : ETUDE DE LA FILE ACTIVE DE PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES TRAITES EN RHUMATOLOGIE PAR BIOSIMILAIRES DES ANTI-TNF alpha SC ET RETOUR D'EXPERIENCE DES PATIENTS

1- Contexte et objectifs de l'étude

Dans le contexte de mise en place de l'article 51 et la volonté de réaliser des économies en matière de thérapeutiques médicamenteuses, le CHU de Rouen et notamment le service de rhumatologie, a postulé à l'appel à projets pour les deux biosimilaires suivants : etanercept et adalimumab.

Le projet a été accepté par l'ARS dans un premier temps pour les biosimilaires de l'etanercept puis dans un second temps pour les biosimilaires de l'adalimumab.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au suivi des patients ayant reçu les biosimilaires de ces deux molécules. Cette étude a été réalisée en deux parties :

- Une étude descriptive de la population ayant reçu les biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab. Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique de 20 mois menée du 1^{er} octobre 2018 au 30 juin 2020. Elle a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements mais aussi d'établir les caractéristiques des patients répondeurs ou non aux traitements, de décrire les modalités de traitements, les circonstances ayant conduit à l'arrêt du traitement ou susceptibles d'expliquer son échec.
- Un retour d'expérience des patients switchés par biosimilaire à travers un questionnaire simple de 20 items. Ce second travail s'attache à recueillir l'avis du patient après le passage de la molécule princeps au biosimilaire à différents niveaux (efficacité, tolérance, éducation thérapeutique).

2- Patients et méthodes

2-1 Critères d'inclusion et lieu de l'étude

L'étude a été réalisée au CHU de Rouen dans le service de Rhumatologie chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques et en particulier de spondyloarthrite, de polyarthrite rhumatoïde ou encore de rhumatisme psoriasique.

Nous avons inclus les patients présentant ces pathologies au cours de la période pré-définie et ayant reçu l'un des biosimilaires de l'etanercept : Bénépali ou Erelzi, ou l'un des biosimilaires de l'adalimumab : Amgevita, Imraldi ou Hulio.

Les patients inclus ont reçu ou reçoivent le biosimilaire en initiation ou en switch. On définit par initiation les patients recevant directement le biosimilaire alors que le switch correspond aux patients qui ont reçu l'ENBREL ou l'HUMIRA avant d'être traités par leur propre biosimilaire.

2-2 Modalités de recueil des données

Le recueil des données a été réalisé dans un premier temps grâce à l'entrepôt de données de santé (EDS) du CHU.

L'EDS est un outil informatique permettant la collection, l'intégration puis le traitement des données de santé provenant de plusieurs sources d'information clinique (dossier patient informatisé, système d'information des laboratoires et d'imagerie, prescription informatisée, dossier infirmier...). Il permet de croiser les informations et de sélectionner plus finement les patients.

L'EDS a donc pu établir une première extraction de patients couvrant la période allant d'octobre 2018 à février 2020. La base de données est interrogée grâce à des mots clés (recherche sémantique) et le logiciel extrait les patients pour lesquels les mots clés apparaissent dans les comptes-rendus.

Cette extraction a été réalisée en prenant pour mots clés :

- La molécule reçue : Erelzi®/Bénépali® ou Amgevita®/Imraldi®/Hulio®.
- La pathologie diagnostiquée : spondylarthrite ankylosante (SPA), polyarthrite rhumatoïde (PR) ou rhumatisme psoriasique (RP).

Afin d'être encore plus exhaustif, nous avons croisé cette extraction avec les patients pour lesquels il a été délivré en hôpital de jour ces cinq molécules. L'extraction a été réalisée sur PHARMA[®], logiciel permettant la dispensation nominative de médicaments. Celle-ci a été réalisée sur la période d'octobre 2018 à février 2020.

Une fois les deux extractions réalisées, le dossier clinique de chaque patient a été consulté sur le logiciel CDP2[®] et l'ensemble des données recueillies ont été collectées dans un tableur EXCEL[®] anonymisé. Un deuxième fichier a été créé pour répertorier les patients inclus en leur attribuant un code d'anonymisation.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Données démographiques des patients : âge, sexe, taille, poids, IMC.
- Données liées à la pathologie :
 - SPA : âge médian et catégories d'âges, sexe ratio, âge de début des symptômes, statut HLA, atteinte radiographique, antécédents, tabagisme, poids, BASDAI, BASFI, CRP, VS, EVA douleur, EVA asthénie, EVA malade, ASDAS VS, ASDAS CRP, nombre d'articulations douloureuses, nombre de synovites, réveils nocturnes, temps de dérouillage matinal.
 - PR : âge médian et catégories d'âges, âge de début des symptômes, tabagisme, poids, anticorps anti-CCP, statut Facteur Rhumatoïde, HAQ, VS, CRP, DAS 28 CRP, DAS 28 VS, EVA douleur, EVA asthénie, EVA malade, nombre d'articulations douloureuses, nombre de synovites, réveils nocturnes, temps de dérouillage matinal.
 - RP : type de RP, âge de début des symptômes, tabagisme, poids, statut HLAB27, BASDAI, BASFI, VS, CRP, EVA douleur, EVA asthénie, EVA malade, nombre d'articulations douloureuses, nombre de synovites, réveils nocturnes, temps de dérouillage matinal.
- Données liées au traitement : nom, ligne de traitement, date d'instauration, statut switch/initiation, posologie.
- Données de suivi après introduction du biosimilaire :

- Critères d'efficacité : EVA douleur, EVA globale malade, BASDAI (pour SPA), DAS 28 (PR et rhumatisme psoriasique), temps de dérouillage matinal, réveils nocturnes, CRP, VS, retour à la molécule initiale.
- Critères de tolérance : présence ou non d'effets indésirables, type d'effets indésirables, arrêt ou non de la molécule, raison de l'arrêt.

La deuxième partie de cette étude a consisté en un retour d'expérience des patients, à partir d'un questionnaire de 15 items qui a été élaboré (ANNEXE 5). Ce questionnaire a été proposé par les médecins prescripteurs du service lors d'une consultation de suivi habituel des patients. Les questions étaient posées exclusivement aux patients pour lesquels un switch a été proposé. Le questionnaire est divisé en 3 parties : une première partie de 7 questions sur les connaissances de la maladie et du traitement, une deuxième partie de 6 questions sur l'utilisation du traitement et l'information fournie et une troisième partie de 2 questions sur la qualité de vie du patient.

3- Résultats

Les extractions réalisées par L'EDS et par le logiciel PHARMA® nous permettent d'obtenir le pool de patients suivant :

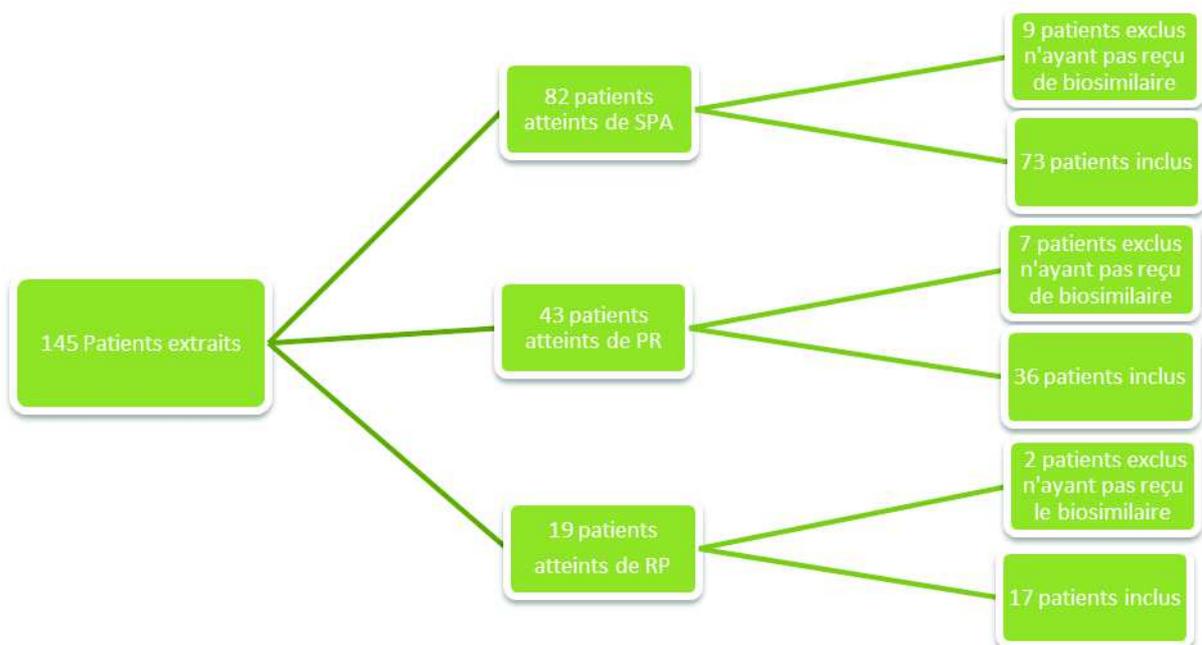


Figure 14 - Nombre de patients extraits et inclus dans l'étude par pathologie

Les patients exclus de l'étude sont les patients n'ayant pas reçu le traitement par biosimilaire. Ces faux positifs sont extraits par la base de données car la molécule est citée dans le compte rendu. Pour ces faux positifs, un traitement potentiel par biosimilaire est envisagé mais n'est pas encore débuté : refus du patient, bilan pré-biothérapie en cours, attente d'un changement de molécule...

A noter que l'extraction du logiciel PHARMA nous a permis de rajouter 64 patients dans l'étude. Ces patients, ayant reçu un biosimilaire plus récemment, ne sont pas ressortis de l'extraction de l'entrepôt de données qui ne permet pas l'exploitation des derniers mois

3.1 - Caractéristiques de la population selon la pathologie et la molécule reçue.

Cette première partie de résultats permet de définir les caractéristiques des patients et de leurs pathologies. Nous avons choisi de différencier la population en fonction de la pathologie présentée à savoir polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique puis en fonction de la molécule prescrite adalimumab ou etanercept.

Dans un premier temps, nous allons définir pour chaque molécule et pathologie les caractéristiques de la population et de la maladie selon la pathologie considérée

Pour cela, nous avons répertorié l'ensemble des données dans deux tableaux récapitulatifs par pathologie.

3.1.1 - Spondylarthrite ankylosante

Tableau 7 : Caractéristiques de la population par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de SPA.

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab	Biosimilaires de l'étanercept	Erelzi	Bénépali	Biosimilaires de l'adalimumab	Imraldi	Amgevita	Hulio
		(n = 73)	(n = 37)	(n = 24)	(n = 13)	(n = 36)	(n = 3)	(n = 28)	(n = 5)
Age (années)	Médiane [interquartile]	46 [34,54]	46 [36-56]	46 [36-56]	53 [45-61]	42 [32-49]	56 [46-64]	37 [31-46]	54 [48-59]
Catégories d'âge (années)	> 65 ans	10%	13,5%	12,5%	23,1%	5,6%	33,3%	67,9%	20,0%
	45- 65 ans	44%	51,4%	45,8%	61,5%	36,1%	33,4%	32,1%	60,0%
	< 45 ans	46%	35,1%	41,7%	15,4%	58,3%	33,3%	0,0%	20,0%
Sexe ratio	Nbre d'hommes	32%	29,7%	29,2%	31,8%	33,3%	66,7%	25,0%	60%
	Nbre de femmes	68%	70,3%	70,8%	69,2%	66,7%	33,3%	75,0%	40%
Age d'apparition des premiers symptômes (années)	Médiane [interquartile]	31 [24-38]	32 [23-38]	34,5 [24-38,5]	26,5 [20-37]	29 [23-38]	47 [31-50]	26,5 [25-33]	30 [23-37,5]
	Minimum	5	5	19	5	13	15	13	14
	Maximum	53	48	46	48	53	53	53	48
IMC (kg/m2)	Médiane [interquartile]	27,6 [23,7-31,5] (n=28)	27,8 [24,5-31,7] (n=15)	29,4 [26,2-32,4] (n=12)	24,5 [23,5-27,5] (n=3)	27,8 [22,3-30,5] (n=13)	30,4 (n=1)	25,8 [22,1-30,5] (n=10)	27,5 [25,5-29,6] (n=2)
	Insuffisant (<18,5)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Normale (18,5≤n≤24,9)	39% (n=11)	33,3% (n=5)	25% (n=3)	66,7% (n=2)	46,1% (n=6)	0%	50% (n=5)	50% (n=1)
	Embonpoint (24,9<n≤29,9)	18% (n=5)	20% (n=3)	25% (n=3)	0%	15,4% (n=2)	0%	20% (n=2)	0%
	Obésité classe 1 (29,9<n≤34,9)	32% (n=9)	33,3% (n=5)	33,3% (n=4)	33,4% (n=1)	30,8% (n=4)	100% (n=1)	20% (n=2)	50% (n=1)
	Obésité classe 2 (34,9<n≤39,9)	11% (n=3)	13,4% (n=2)	16,7% (n=2)	0%	7,7% (n=1)	0%	10% (n=1)	0%
Obésité classe 3 (≥40)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Tabagisme	Sevré	38% (n=15)	11,8% (n=2)	17% (n=2)	0%	28% (n=7)	50% (n=1)	29% (n=5)	25% (n=1)
	Aucun	23% (n=9)	41,2 % (n=7)	33% (n=4)	60% (n=3)	36% (n=9)	50% (n=1)	41% (n=7)	25% (n=1)
	Actif	40% (n=16)	47% (n=8)	50% (n=6)	40% (n=2)	28% (n=7)	0%	29% (n=5)	50% (n=2)
Atteinte sacro-iliaque radiographique ou à l'IRM	OUI	68% (n=40)	76% (n=19)	80% (n=16)	60% (n=3)	61,8% (n=21)	60% (n=2)	61,5% (n=16)	66,7% (n=2)
	NON	31% (n=18)	24% (n=6)	20% (n=4)	40% (n=2)	35,3% (n=12)	40% (n=1)	34,6% (n=9)	33,33% (n=1)
	NON INTERPRETABLE	1% (n=1)	0%	0%	0%	2,9% (n=1)	0%	3,8% (n=1)	0%
Statut HLAB27	POSITIF	43,6% (n=27)	33,3% (n=11)	27,3% (n=6)	45,4% (n=5)	55,2% (n=16)	50% (n=1)	45,45% (n=10)	100% (n=5)
	NEGATIF	56,4% (n=35)	66,7% (n=22)	72,7% (n=16)	54,5% (n=6)	44,8% (n=13)	50% (n=1)	54,54% (n=12)	0%

Nous avons d'abord étudié l'âge des patients. Ainsi, les patients traités par biosimilaires de l'etanercept sont majoritairement âgés de 45 à 65 ans voire même plus jeunes que 45 ans. La répartition est comparable pour l'adalimumab. Si l'on considère l'âge médian, les patients traités par biosimilaires de l'etanercept sont légèrement plus jeunes avec une valeur médiane de 42 ans et en particulier de 37 ans pour l'Amgevita. A noter que pour Imraldi et Hulio les patients sont plus âgés avec une valeur médiane de 56 et 54 ans.

Le nombre d'homme et de femmes atteints de SPA traités par biosimilaires de l'etanercept est l'un des critères étudiés. Nous nous apercevons que le sexe féminin est largement plus représenté avec un total de 26 femmes (70,3%) traitées par les biosimilaires de l'etanercept contre 11 hommes (29,7%) soit 2 fois plus de femmes ayant reçu ce type de traitement.

Le sex ratio pour les patients traités par biosimilaires de l'adalimumab est similaire à celui des patients traités par biosimilaires de l'etanercept. Le nombre de femmes est prédominant, puisqu'on retrouve 2 fois plus de femmes traitées que d'hommes.

Les pourcentages sont inversés pour Imraldi et Hulio où le nombre d'hommes prédomine sur le nombre de femmes.

En ce qui concerne l'âge d'apparition des premiers symptômes, pour les deux biosimilaires de l'Etanercept, l'âge médian d'apparition des premiers symptômes se situe aux alentours de 30 ans, il s'agit d'une pathologie développée chez les sujets jeunes. Nous notons même une apparition des premiers symptômes à l'âge de 5 ans chez un patient sous Bénépali.

Si l'on s'intéresse maintenant à l'âge d'apparition des premiers symptômes chez les patients traités par biosimilaires de l'adalimumab, comme vu précédemment avec l'etanercept, les signes d'apparition de la pathologie se manifestent à un âge médian de 29 ans, avec des formes jeunes apparaissant dès l'adolescence et quelques formes plus tardives en moyenne vers 50 ans.

Dans ces pathologies rhumatismales inflammatoires, l'IMC est un critère à prendre en compte. Dans de nombreux comptes-rendus la taille ne figure pas et il n'est pas donc pas possible de calculer l'IMC.

La majorité des patients de l'étude ont un IMC normal ou un surpoids cependant, sept ont une obésité de classe 1 ou 2. L'IMC est un critère à surveiller dans les traitements par anti-

TNF alpha, car plusieurs études (43) suggèrent que l'obésité influencerait négativement sur la réponse aux traitements par anti TNF.

Les données concernant l'adalimumab sont ici encore similaires à celles de l'etanercept avec la moitié des patients présentant un IMC normal et l'autre moitié ayant un surpoids ou une obésité de classe 1 et 2.

L'IMC médian pour l'ensemble des biosimilaires est de 27,6 kg/m² soit un IMC entrant dans la catégorie de l'embonpoint.

Quant au statut tabagique des patients atteints de SPA et traités par biosimilaire de l'etanercept et de l'adalimumab, celui-ci n'est pas toujours renseigné dans les comptes-rendus ; en effet, un peu plus de la moitié des CR ne le mentionnent pas. Pour la population ayant le statut tabagique renseigné, nous notons une proportion non négligeable à savoir 50% (Erelzi) et 40% (Bénépali) des patients qui présentent un tabagisme actif. Le tabac (44) est un facteur de risque dans les rhumatismes inflammatoires. Selon les dernières études, il est associé à une augmentation de l'activité de la pathologie, une altération fonctionnelle plus importante et une qualité de vie médiocre.

En ce qui concerne le statut tabagique des patients sous biosimilaires de l'adalimumab, on observe que la répartition est plus hétérogène. En effet, pour l'Amgevita la majorité des patients ne sont pas fumeurs, pour l'Hulio la moitié sont fumeurs et enfin pour l'Imraldi la moitié ne sont pas fumeurs, alors que l'autre moitié a un tabagisme sévère.

Après avoir défini les caractéristiques épidémiologiques des patients, nous allons nous intéresser aux caractéristiques cliniques de la SPA. L'atteinte sacro-iliaque radiographique et/ou à l'IRM est un élément contribuant au diagnostic de SPA (45). Pour les biosimilaires de l'etanercept, la majorité des personnes traitées présentent une atteinte sacro-iliaque. A noter que pour un certain nombre de compte rendus, l'atteinte radiographique n'est pas renseignée ou non interprétable.

Pour les biosimilaires de l'adalimumab, 16 patients sous Amgevita présentent une atteinte sacro-iliaque, 3 pour l'Hulio et 2 pour l'Imraldi.

Pour continuer la caractérisation du profil de nos patients, nous nous intéressons au statut HLA B27 qui est un autre marqueur pouvant contribuer aussi au diagnostic de SPA.

Nous pouvons noter que pour l'Erelzi le marqueur HLA B27 n'est pas présent dans la majorité des cas ; en effet 72,7% des patients ont un statut HLA B27 négatif. Pour Bénépali, la répartition du statut HLA B27 des patients est plus homogène, 45% des patients étant porteurs de l'haplotype HLAB27.

Le statut HLA B27 dans la population traitée par biosimilaires de l'adalimumab est similaire à celui observé dans la population traitée par etanercept. La présence du marqueur HLA B27 n'est pas systématique dans notre population. 55% des patients traités par Amgevita ne possèdent pas le marqueur HLA B27. Il est important de noter que pour 20% des patients traités par Amgevita et 30% des patients traités par Imraldi, la statut HLA B27 n'est pas renseigné.

Tableau 8 : Caractéristiques de la maladie par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de SPA.

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab	Biosimilaires de l'étanercept	Erelzi	Bénépali	Biosimilaires de l'adalimumab	Imraldi	Amgevita	Hulio
		(n = 73)	(n = 37)	(n = 24)	(n = 13)	(n = 36)	(n = 3)	(n = 28)	(n = 5)
BASDAI	Médiane [interquartile]	5,4 [4,4-7,4]	6,1 [4,5-7,6]	6,8 [4-7,6]	5,3 [4,5-6,3]	5,1 [4,4-6,3]	6,4 [5,9-6,8]	5,0 [4,5-6,4]	3,8 [1,7-5,3]
	X < 4	22% (n=13)	22,6% (n=7)	26% (n=6)	12% (n=1)	21,4% (n=6)	0,0%	18% (n=4)	50% (n=2)
	X ≥ 4	78% (n=46)	77,4% (n=24)	74% (n=17)	88% (n=7)	78,6% (n=22)	100% (n=2)	82% (n=18)	50% (n=2)
VS (mm)	Médiane [interquartile]	8,1 [4,8-16,8] (n=52)	8 [3-15,8] (n=26)	11,5 [5-19,75] (n=18)	6,5 [2-9,3] (n=8)	8,1 [4,3-19,3] (n=26)	4,6 [3,3-5,8] (n=2)	11[4,3-21,8] (n=22)	7,5 [6,8-8,3] (n=2)
CRP (mg/L)	Médiane [interquartile]	4 [3-9,1] (n=56)	4 [3-11] (n=28)	6 [3-10] (n=21)	4 [2,5-11] (n=7)	4,5 [3-7,1] (n=28)	3 [2,5-3,5] (n=2)	5,25 [3-7,9] (n=24)	3 [33] (n=2)
EVA Maladie	Médiane [interquartile]	6 [3,8-8] (n=55)	6 [3,4-7,3] (n=32)	7 [5-7,8] (n=22)	5,5 [3-6] (n=10)	6,0 [4-8] (n=23)	5 [4-6] (n=2)	7 [5-8] (n=17)	3,8 [1,9-5,8] (n=4)
	X < 3	12,7% (n=7)	9,4% (n=3)	5% (n=1)	20% (n=2)	17,8% (n=4)	0,0%	12% (n=2)	50% (n=2)
	7 > X ≥ 3	41,8% (n=23)	46,9% (n=15)	41% (n=9)	60% (n=6)	34,8% (n=8)	50% (n=1)	35% (n=6)	25% (n=1)
	X ≥ 7	45,5% (n=25)	43,7% (n=14)	55% (n=12)	20% (n=2)	47,8% (n=11)	50% (n=1)	53% (n=9)	25% (n=1)
EVA Douleur	Médiane [interquartile]	6 [4-7,8]	6 [4-7,1]	7 [5-8]	4 [2,5-6]	6 [4-8]	5,8 [4,9-6,6]	6,3[4-8]	5 [2-7]
	X < 3	13,4% (n=9)	13,9% (n=5)	4% (n=1)	31% (n=4)	12,9% (n=4)	0%	8% (n=2)	40% (n=2)
	7 > X ≥ 3	41,8% (n=28)	41,7% (n=15)	35% (n=8)	54% (n=7)	41,9% (n=13)	50% (n=1)	46% (n=11)	20% (n=1)
	X ≥ 7	44,8% (n=30)	44,4% (n=16)	61% (n=14)	15% (n=2)	45,2% (n=14)	50% (n=1)	46% (n=11)	40% (n=2)
EVA Asthénie	Médiane [interquartile]	7 [6-8]	7,8 [6-8,6]	8 [6,3-9]	7,3 [6,3-7,9]	7 [5,9-8]	NR	7,0 [6-8]	5,8 [2,6-8]
	X < 3	5,4% (n=3)	6,2% (n=2)	4,5% (n=1)	10% (n=1)	4,2% (n=1)	NR	0% (n=0)	25% (n=1)
	7 > X ≥ 3	28,6% (n=16)	21,9% (n=7)	22,7% (n=5)	20% (n=2)	37,5% (n=9)	NR	40% (n=8)	25% (n=1)
	X ≥ 7	66% (n=37)	71,9% (n=23)	72,8% (n=16)	70% (n=7)	58,3% (n=14)	NR	60% (n=12)	50% (n=2)
Réveils Nocturnes	Oui	68,3% (n=43)	65,6% (n=21)	74% (n=17)	44% (n=4)	71% (n=22)	100% (n=2)	73% (n=19)	33% (n=1)
	Non	31,7% (n=20)	34,4% (n=11)	26% (n=6)	56% (n=5)	29% (n=9)	0,0%	27% (n=7)	67% (n=2)
Déroutillage matinal (min)	Médiane [interquartile]	30 [10-67,5] (n=67)	30 [15-75] (n=36)	60 [20-78,8] (n=24)	15 [0-30] (n=12)	40 [0-60] (n=31)	40 [22,5-57,5] (n=2)	42,5 [1,25-60] (n=26)	0 [0-60] (n=3)

Nous allons maintenant nous intéresser aux scores d'évaluation clinique de la SPA. Le Score utilisé est le BASDAI (46) qui permet d'évaluer l'activité de la SPA. Le BASDAI repose sur un questionnaire de 5 items. La maladie est considérée comme active si le BASDAI est supérieur à 4 et inactive pour un BASDAI <4. Sur le tableau 8 figure le pourcentage de patients avant la prescription des biosimilaires de l'etanercept avec un score BASDAI supérieur ou inférieur à 4 ainsi que la médiane et l'interquartile associé.

La grande majorité des patients ont une maladie active avec un BASDAI supérieur ou égal à 4 dans 77% des cas pour l'etanercept. Il est important de noter que pour 30 % des patients sous Bénépali, le BASDAI n'a pas été renseigné avant l'introduction du biosimilaire.

Pour le score BASDAI avant la mise sous biosimilaires de l'adalimumab, nous observons une majorité de scores supérieure ou égale à 4 pour les trois biosimilaires comme vu précédemment avec les biosimilaires de l'etanercept. Nous constatons donc que pour la plupart des patients la maladie est active avant la mise sous biosimilaires.

Considérant les médianes et interquartiles, la médiane des BASDAI est plus importante chez les patients sous etanercept et notamment sous Erelzi avec une médiane à 6,8.

Certains paramètres reflétant l'inflammation systémique (VS et CRP) peuvent contribuer au diagnostic et à l'évaluation de l'activité de ces pathologies rhumatismales (47). Ces deux paramètres sont les marqueurs de l'inflammation. Ils permettent de confirmer la présence d'une inflammation mais aussi de s'assurer de la réponse aux traitements.

Quelle que soit la molécule, les valeurs médianes de ces paramètres sont basses.

D'autres paramètres sont à étudiés pour évaluer la réponse clinique à savoir les EVA douleur, fatigue et activité globale de la maladie. Ils permettent l'autoévaluation par le patient en quantifiant sur une échelle de 0 à 10 sa douleur, sa maladie et son asthénie. Pour les EVA maladie et douleur la plupart des patients se trouvent dans l'intervalle 3 et 7 ils sont donc partiellement soulagés. L'EVA asthénie est supérieur à 7 dans 70 à 73% des cas.

Les données concernant l'existence ou non de réveils nocturnes et la durée du dérouillage matinal figurent dans le tableau 8.

Le tableau 9 détaille les caractéristiques des patients atteints de SPA en initiation ou ayant accepté un switch afin d'introduire la partie 3.2 des résultats. L'âge médian des patients ayant accepté un switch est supérieur à celui des patients en initiation. Le ratio homme/femmes est globalement similaire avec une proportion légèrement plus équilibrée pour les patients ayant accepté le switch. L'âge d'apparition des symptômes, l'atteinte sacro-iliaque, le statut HLA B27 et le statut tabagique sont similaires dans les deux populations.

Tableau 9 - Caractéristiques de la population par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de SPA en initiation/switch.

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=48)	SWITCH (n=25)	INITIATION (n=21)	SWITCH (n=16)	INITIATION (n=27)	SWITCH (n=9)
Age (années)	Médiane [interquartile]	40 [32-49]	50 [44-56]	46 [35-55]	52 [46-60]	37 [32-48]	47 [42-54]
Sexe ratio	Nbre d'hommes	33,3% (n=13)	40% (n=10)	28,6% (n=6)	31,2% (n=5)	74,7% (n=7)	55,5% (n=5)
	Nbre de femmes	72,9% (n=35)	60% (n=15)	71,4% (n=15)	68,7% (n=11)	25,9% (n=20)	44,4% (n=4)
Age d'apparition des symptômes (années)	Médiane [interquartile]	29 [24-37,5] (n=47)	33 [23-39] (n=21)	32 [24-38] (n=21)	26 [22,5-38] (n=15)	28,5 [24,3-36,3] (n=26)	32,5 [27,5-43,5] (n=6)
IMC (kg/m2)	Médiane [interquartile]	27,1 [22,7-31,3] (n=22)	30,9 [30,4-32,1] (n=6)	27,3 [24,1-31,7] (n=11)	30,9 [29-31,9] (n=4)	23,7 [22,2-30,1] (n=11)	31,4 [30,9-31,8]
Tabagisme	Sevré	23,3% (n=7)	20% (n=2)	18,2% (n=2)	0%	26,3% (n=5)	50% (n=2)
	Aucun	40% (n=12)	40% (n=4)	36,4% (n=4)	50% (n=3)	42,1% (n=8)	25%(n=1)
	Actif	36,7% (n=11)	40% (n=4)	45,4% (n=5)	50% (n=3)	31,6% (n=6)	25%(n=1)
Atteinte sacro iliaque	OUI	67,4% (n=29)	68,7% (n=11)	77,8% (n=14)	71,4% (n=5)	60% (n=15)	81,8% (n=9)
	NON	30,2% (n=13)	31,8% (n=5)	22,2% (n=4)	28,6% (n=2)	36% (n=9)	27,2% (n=3)
	NON INTERPRETABLE	2,4% (n=1)	0%	0%	0%	4% (n=1)	0%
Statut HLA B27	POSITIF	43,9% (n=18)	42,9% (n=9)	31,6% (n=6)	35,7% (n=5)	54,5% (n=12)	57,1% (n=4)
	NEGATIF	56,1 (n=23)	57,1% (n=12)	68,4% (n=13)	64,3% (n=9)	45,4% (n=10)	42,9% (n=3)

3.1.2 - Polyarthrite Rhumatoïde

Tableau 10 : Caractéristiques de la population par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de PR.

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab	Biosimilaires de l'étanercept	Erelzi	Bénépali	Biosimilaires de l'adalimumab	Imraldi	Amgevita	Hulio
		(n = 36)	(n = 31)	(n = 18)	(n = 13)	(n = 5)	(n = 1)	(n = 4)	(n = 0)
Age (années)	Médiane [interquartile]	61 [54-67]	61 [51-67]	59 [49-66]	64 [59-72]	60 [60-62]	55	61±10	NA
Catégories d'âge (années)	< 45 ans	13,9%	16,1%	22,20%	7,80%	0%	0%	0%	NA
	45 - 65 ans	50,0%	45,2%	44,40%	46,10%	80%	100%	75%	NA
	> 65 ans	36,1%	38,70%	33,30%	46,10%	20%	0%	25%	NA
Sexe ratio	Nbre d'hommes	28%	22,60%	27,80%	15,40%	60%	100%	50%	NA
	Nbre de femmes	72%	77,40%	72,20%	84,60%	40%	0%	50%	NA
Age d'apparition des premiers symptômes (années)	Médiane [interquartile]	47 [38-56,8](n=34)	46 [38-54] (n=30)	46 [38-54] (n=17)	46 [38-52] (n=13)	58 [55,8-58,8](n=4)	NR	58 [55,8-58,8](n=4)	NA
	Minimum	20	20	21	20	49 (n=4)	NR	49 (n=4)	NA
	Maximum	65	65	65	62	61 (n=4)	NR	61 (n=4)	NA
Tabagisme	Actif	46,7 % (n=7)	46,7 % (n=7)	46 % (n=6)	50% (n=1)	0% (n=0)	NR	0% (n=0)	NA
	Sevré	20% (n=3)	20% (n=3)	23% (n=3)	0% (n=0)	0% (n=0)	NR	0% (n=0)	NA
	Absence	33,3% (n=5)	33,3% (n=5)	31% (n=4)	50% (n=1)	100% (n=3)	NR	100% (n=3)	NA
IMC (kg/m2)	Médiane [interquartile]	25,4[23,34-30,52] (n=8)	25,4[23,34-30,52] (n=8)	26,9 [23,8-30,3] (n=5)	23,4 [23,2-27,4] (n=3)	NR	NR	NR	NA
	Insuffisant (<18,5)	0	0	0	0	NR	NR	NR	NA
	Normale (18,5≤n≤24,9)	50% (n=4)	50% (n=4)	40% (n=2)	66,7% (n=2)	NR	NR	NR	NA
	Embonpoint (24,9<n≤29,9)	12,5% (n=1)	12,5% (n=1)	20% (n=1)	0%	NR	NR	NR	NA
	Obésité classe 1 (29,9<n≤34,9)	37,5% (n=3)	37,5% (n=3)	40% (n=2)	33,3% (n=1)	NR	NR	NR	NA
	Obésité classe 2 (34,9<n≤39,9)	0	0	0	0	NR	NR	NR	NA
Obésité classe 3 (≥40)	0	0	0	0	NR	NR	NR	NA	
Facteur Rhumatoïde	POSITIF	75% (n=24)	72,4% (n=21)	76% (n=13)	67% (n=8)	100% (n=3)	NR	100% (n=3)	NA
	NEGATIF	25% (n=8)	27,6% (n=8)	33% (n=4)	33% (n=4)	0% (n=0)	NR	0%	NA
Anticorps anti-CCP	POSITIF	75% (n=18)	71,4% (n=15)	69% (n=9)	75% (n=6)	100% (n=3)	NR	100% (n=3)	NA
	NEGATIF	25% (n=6)	28,6% (n=6)	31% (n=4)	25% (n=2)	0% (n=0)	NR	0%	NA

Nous avons extrait les mêmes données de population pour les patients atteints de PR. Le nombre de patients ayant une PR est moindre comparé à la SPA. En totalité, 36 patients sont inclus dans l'étude.

La majorité des patients atteints de PR ont reçu un biosimilaire de l'etanercept alors que seulement quelques patients ont été traités par les biosimilaires de l'adalimumab.

Nous remarquons que la majorité des patients sont âgés de 45 à 65 ans avec une proportion de 38,7% de patients âgés de plus de 65 ans.

Quatre patients sous biosimilaires de l'adalimumab sont âgés de 45 à 65 ans et un seul patient est âgé de plus de 65 ans.

Les âges médians sont quasi identiques puisque nous notons un âge médian de 61 ans pour les biosimilaires de l'etanercept et de 60 ans pour les biosimilaires de l'adalimumab.

Pour le sex ratio, nous constatons que la proportion de femmes est beaucoup plus importante que celle des hommes avec 74% de femmes.

Sur l'échantillon de cinq patients traités par biosimilaires de l'adalimumab, il y a trois hommes et deux femmes. Cette différence avec la répartition notée chez les patients sous etanercept peut être expliquée par l'échantillon restreint de personnes sous biosimilaires de l'adalimumab.

L'âge d'apparition des premiers symptômes figurant dans le tableau 10 montre que l'âge médian d'apparition des premiers symptômes chez les patients de l'étude est respectivement de 46 ans pour l'etanercept et de 58 ans pour l'adalimumab.

On constate que quatre patients sont en situation d'obésité ou de surpoids et l'autre moitié a un IMC normal.

Le statut tabagique conditionne la réponse aux traitements (48). On constate que dans notre population, 50 % des patients sous Bénépali et 46% sous Erelzi sont fumeurs.

Le statut tabagique a également été renseigné pour trois patients sur quatre traités par Amgevita, ceux-ci sont non-fumeurs.

Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-protéines citrullinées sont deux facteurs associés diagnostic de PR. Nous constatons dans notre population que le facteur rhumatoïde est positif dans 72% des cas pour les deux biosimilaires.

Les anticorps anti-protéines citrullinées sont notés positifs dans 75% des cas chez les patients sous etanercept et pour trois patients sur quatre traités par Amgevita il y a à la fois présence des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP.

Tableau 11 : Caractéristiques de la maladie par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de PR.

Paramètres		Biosimilaires de l'éta-nercept et de l'adalimumab	Biosimilaires de l'éta-nercept	Erelzi	Bénépali	Biosimilaires de l'adalimumab	Imraldi	Amgevita	Hulio
		(n = 36)	(n = 31)	(n = 18)	(n = 13)	(n = 5)	(n = 1)	(n = 4)	(n = 0)
Vitesse de sédimentation (mm)	Médiane [interquartile]	24 [7-31]	26,5 [9,8-32,5]	28 [836]	24 [15-25]	6 [3,5-7,5]	NR	6 [3,5-7,5]	NC
	X < 5	14,3%(n=3)	11,1%(n=2)	15,4%(n=2)	0%(n=0)	33,3%(n=1)	NR	33,3%(n=1)	NC
	X ≥ 5	85,7%(n=18)	88,9%(n=16)	84,6%(n=11)	100%(n=5)	66,7%(n=2)	NR	66,7%(n=2)	NC
CRP (mg/L)	Médiane [interquartile]	4 [4,0-10,2]	4 [4,0-10,2]	4 [4,0-10,2]	4 [4-8,4]	4 [4-31]	NR	4 [4-31]	NC
	X < 10	75%(n=18)	75%(n=15)	71,4%(n=10)	83,3%(n=5)	75%(n=3)	NR	75%(n=3)	NC
	X ≥ 10	25%(n=6)	25%(n=5)	28,6%(n=4)	16,7%(n=1)	25%(n=1)	NR	25%(n=1)	NC
DAS 28 CRP	Médiane [interquartile]	3,63 [2,9-4,2]	3,59 [2,9-4,2]	3,59 [3,1-4]	4,77 [4,0-6,1]	3,63 [3,2-4,4]	NR	3,63 [3,2-4,4]	NC
	X < 3,2	31,2%(n=5)	33,3%(n=4)	50%(n=1)	30%(n=3)	25%(n=1)	NR	25%(n=1)	NC
	5,1 > X ≥ 3,2	50%(n=8)	50%(n=6)	0,0%	60%(n=6)	50%(n=2)	NR	50%(n=2)	NC
	X ≥ 5,1	18,8%(n=3)	16,7%(n=2)	50%(n=1)	10%(n=1)	25%(n=1)	NR	25%(n=1)	NC
EVA Maladie	Médiane [interquartile]	3,5 [2,3-5,0]	4 [1,6-5,8]	5 [3-5,5]	3 [0,8-5,8]	3,5 [3,0-4,0]	2,6	3,75 [3,4-4,5]	NC
	X < 3	29%(n=9)	30,8%(n=8)	20%(n=3)	45,5%(n=5)	20%(n=1)	100%(n=1)	0%	NC
	7 > X ≥ 3	54,8%(n=17)	50%(n=13)	60%(n=9)	36,4%(n=4)	80%(n=4)	0%	100%(n=4)	NC
	X ≥ 7	16,2%(n=5)	19,2%(n=5)	20%(n=3)	18,2%(n=2)	0%	0%	0%	NC
EVA Douleur	Médiane [interquartile]	3 [2-6]	3 [2-6]	3 [2-6]	4 [1,1-7]	3 [3-4]	0,2	3,5 [3-4,5]	NC
	X < 3	33,3%(n=10)	36%(n=9)	37,5%(n=6)	33,3%(n=3)	20%(n=1)	100%(n=1)	0%	NC
	7 > X ≥ 3	50%(n=15)	44%(n=11)	50%(n=8)	33,3%(n=3)	80%(n=4)	0%	100%(n=4)	NC
	X ≥ 7	16,7%(n=5)	20%(n=5)	12,5%(n=2)	33,3%(n=3)	0%	0%	0%	NC
EVA Asthénie	Médiane [interquartile]	6 [3,3-7]	6 [3-7]	6 [2-7]	6 [3,8-7,3]	6 [5-7,5]	8,4	5,5 [4,8-6,4]	NC
	X < 3	19,2%(n=5)	23,8%(n=5)	30,8%(n=4)	12,5%(n=1)	0%	0%	0%(n=0)	NC
	7 > X ≥ 3	46,2%(n=12)	42,9%(n=9)	38,5%(n=5)	50%(n=4)	60%(n=3)	0%	75%(n=3)	NC
	X ≥ 7	34,6%(n=9)	33,3%(n=7)	30,8%(n=4)	37,5%(n=3)	40%(n=2)	100%(n=1)	25%(n=1)	NC
Réveils Nocturnes	Oui	35,7%(n=10)	36%(n=9)	46,7%(n=7)	20%(n=2)	33,3%(n=1)	NR	33,3%(n=1)	NC
	Non	64,3%(n=18)	64%(n=16)	53,3%(n=8)	80%(n=8)	66,7%(n=2)	NR	66,7%(n=2)	NC
Dérouillage matinal (min)	Médiane [interquartile]	10 [0-60] (n=29)	10 [0-60] (n=25)	10:[0-60] (n=16)	10 [0-15] (n=9)	15 [0-67,5] (n=4)	30 (n=1)	0 [0-90](n=3)	NC

L'ensemble des données concernant les caractéristiques de la maladie est répertorié dans le tableau 11. Il en ressort que la moitié des patients sous biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab ont une activité modérée de leur pathologie. Les trois quarts des malades ont peu d'inflammation systémique comme en témoignent les valeurs de la CRP. Les EVA des patients reported outcome (PRO) sont en règle générale supérieure à 3. La durée du dérouillage matinal n'est pas significative (< 30 min) et deux tiers des patients n'ont pas de réveils nocturnes. A noter qu'un certain nombre de données sont manquantes pour la VS ainsi que pour le DAS 28.

Le tableau 12, quant à lui permet de comparer les deux populations atteintes de PR ayant soit accepté un switch soit une initiation par biosimilaires. Les deux populations sont similaires sur plusieurs critères : l'âge médian, l'IMC, l'âge d'apparition de début des symptômes. La proportion de femmes est légèrement supérieure dans la population ayant accepté le switch. La positivité du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-protéines citrullinées est observée chez un plus grand nombre de patients dans la population en initiation de biosimilaires.

Tableau 12 : Caractéristiques de la population par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de PR en initiation/switch

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=14)	SWITCH (n=22)	INITIATION (n=11)	SWITCH (n=20)	INITIATION (n=3)	SWITCH (n=2)
Age	Médiane [interquartile]	61 [58-64] (n=14)	62 [51-69] (n=22)	61 [55-65] (n=11)	62 [50-69] (n=20)	60 [60-61] (n=3)	68,5 [61,8-75,3] (n=2)
Sexe ratio	Nbre d'hommes	35,7% (n=5)	22,7% (n=5)	27,3% (n=3)	20% (n=4)	66,7% (n=2)	50% (n=1)
	Nbre de femmes	64,3% (n=9)	77,3% (n=17)	77,2% (n=8)	80% (n=16)	33,3% (n=1)	50% (n=1)
Age d'apparition des symptômes	Médiane [interquartile]	56 [48-60] (n=14)	42 [34-48] (n=20)	52 [46-57] (n=11)	41 [34-47] (n=19)	58 [58-60] (n=3)	49 (n=1)
IMC	Médiane [interquartile]	27 [24-31] (n=4)	25 [23-28] (n=4)	27 [24-31] (n=4)	25 [23-28] (n=4)	NR	NR
Tabagisme	Sevré	25% (n=3)	16,7% (n=1)	33,3% (n=3)	16,7% (n=1)	0%	NR
	Aucun	41,7% (n=5)	33,3% (n=2)	22,2% (n=2)	33,3% (n=2)	100% (n=3)	NR
	Actif	33,3% (n=4)	50% (n=3)	44,5% (n=4)	50% (n=3)	0%	NR
Facteur Rhumatoïde	POSITIF	92,9% (n=13)	61,1% (n=11)	90,9% (n=10)	61,1% (n=11)	100% (n=3)	NR
	NEGATIF	7,1% (n=1)	38,9% (n=7)	9,1% (n=1)	38,9% (n=7)	0	NR
Anticorps anti-CCP	POSITIF	85,7% (n=12)	60% (n=6)	81,8% (n=9)	60% (n=6)	100% (n=3)	NR
	NEGATIF	14,3 (n=2)	40% (n=4)	18,2% (n=2)	40% (n=4)	0	NR

3.1.3 - Rhumatisme Psoriasique

Tableau 13 : Caractéristiques de la population par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de RP

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab	Biosimilaires de l'étanercept	Erelzi	Bénépali	Biosimilaires de l'adalimumab	Imraldi	Amgevita	Hulio
		(n = 17)	(n = 15)	(n = 5)	(n = 10)	(n = 2)	(n = 0)	(n = 2)	(n = 0)
Age (années)	Médiane [interquartile]	58 [47-62]	58 [51-64]	52 [47-62]	59 [56-65]	42	NA	42	NA
Catégories d'âge (années)	> 65 ans	24%	26,70%	20%	0%	0%	NA	0%	NA
	45 - 65 ans	59%	66,70%	60%	70%	0%	NA	0%	NA
	< 45 ans	18%	6,70%	20%	30%	100%	NA	100%	NA
Sexe ratio	Nbre d'homme	41%	40%	40%	40%	50%	NA	50%	NA
	Nbre de femmes	59%	60%	60%	60%	50%	NA	50%	NA
Age d'apparition des premiers symptômes (années)	Médiane [interquartile]	39 [29-50]	39 [29,5-52]	39 [38-39]	48,5 [26-53]	27,5 [26,8-28,2]	NA	27,5 [26,8-28,2]	NA
	Minimum	18	18	30	18	26	NA	26	NA
	Maximum	60	60	60	60	29	NA	29	NA
Tabagisme	Actif	30% (n=3)	22,2% (n=2)	100% (n=1)	12,5% (n=1)	100% (n=1)	NA	NR	NA
	Sevré	40% (n=4)	44,5% (n=4)	0%	50% (n=4)	0%	NA	NR	NA
	Absence	30% (n=3)	33,3% (n=3)	0%	37,5% (n=3)	0%	NA	NR	NA
IMC (kg/m2)	Médiane [interquartile]	21,9 [21,8-24,7]	21,9 [21,8-24,7]	21,7 [21,6-21,8]	24,7 [23,2-28]	0%	NA	0%	NA
	Insuffisant (<18,5)	0%	0%	0%	0%	0%	NA	0%	NA
	Normale (18,5≤n≤24,9)	71,4% (n=5)	71,4% (n=5)	100% (n=2)	66,7% (n=3)	0%	NA	0%	NA
	Embonpoint (24,9<n≤29,9)	0%	0%	0%	0%	0%	NA	0%	NA
	Obésité classe 1 (29,9<n≤34,9)	28,6% (n=2)	28,6% (n=2)	0%	33,3% (n=2)	0%	NA	0%	NA
	Obésité classe 2 (34,9<n≤39,9)	0%	0%	0%	0%	0%	NA	0%	NA
Obésité classe 3 (≥40)	0%	0%	0%	0%	0%	NA	0%	NA	

La troisième pathologie à faire partie de l'étude est le RP. Le nombre de patients traités par biosimilaires de l'etanercept atteints de RP est de 15 alors qu'il est de 2 pour le biosimilaire de l'adalimumab : Amgevita.

Toutes les données sont répertoriées dans le tableau 13 ; on note une population majoritairement féminine avec un âge médian respectif de 42 et 58 ans pour les biosimilaires de l'adalimumab et de l'etanercept. A noter une apparition des symptômes plus tardive chez les patients sous biosimilaires de l'etanercept vers l'âge de 39 ans. Ce sont des patients ayant quelques facteurs de risques, notamment le tabac avec des patient sevrés et des patients fumeurs. L'IMC est quant à lui normal (médiane de 21 kg/m²).

Tableau 14 : Caractéristiques de la maladie par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de RP.

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab	Biosimilaires de l'étanercept	Erelzi	Bénépali	Biosimilaires de l'adalimumab	Imraldi	Amgevita	Hulio
		(n = 17)	(n = 15)	(n = 5)	(n = 10)	(n = 2)	(n = 0)	(n = 2)	(n = 0)
Vitesse de sédimentation (mm)	Médiane [interquartile]	8 [6-29]	10,5 [6,5-14,5]	31 [6-37]	10,5 [6,5-14,5]	4 [3-5]	NA	4 [3-5]	NA
	X < 5	23,1 % (n=3)	18,2% (n=2)	20% (n=1)	16,7% (n=1)	50% (n=1)	NA	50% (n=1)	NA
	X ≥ 5	76,9% (n=10)	81,8% (n=9)	80% (n=4)	83,3% (n=5)	50% (n=1)	NA	50% (n=1)	NA
CRP (mg/L)	Médiane [interquartile]	4 [2-8,7]	4 [2-14,2]	27 [5-37]	2 [1,6-4]	4	NA	4	NA
	X < 10	78,6 % (n=11)	75% (n=9)	40% (n=2)	100% (n=7)	100% (=2)	NA	100% (=2)	NA
	X ≥ 10	21,4% (n=3)	25% (n=3)	60% (n=3)	0% (n=0)	0%	NA	0%	NA
EVA Maladie	Médiane [interquartile]	5 [3-7,5]	5 [3-7,5]	7,5 [6,5-8,5]	5 [0,5-6]	NR	NA	NR	NA
	X < 3	27,3% (n=3)	27,3% (n=3)	0,0%	42,9% (n=3)	NR	NA	NR	NA
	7 > X ≥ 3	27,3% (n=3)	27,3% (n=3)	25% (n=1)	28,6% (n=2)	NR	NA	NR	NA
	X ≥ 7	45,4% (n=5)	45,4% (n=5)	75% (n=3)	28,6% (n=2)	NR	NA	NR	NA
EVA Douleur	Médiane [interquartile]	5,5 [3,3-7]	0	7 [5-8]	4 [2-5,5]	6,5 [6,25-6,8]	NA	6,5 [6,25-6,8]	NA
	X < 3	21,4% (n=3)	25% (n=3)	20% (n=1)	28,6% (n=2)	0%	NA	0%	NA
	7 > X ≥ 3	42,3% (n=6)	41,7% (n=5)	20% (n=1)	57,1% (n=4)	50% (n=1)	NA	50% (n=1)	NA
	X ≥ 7	35,7%(n=5)	33,3% (n=4)	60% (n=3)	14,3% (n=1)	50% (n=1)	NA	50% (n=1)	NA
EVA Asthénie	Médiane [interquartile]	6,5 [5-7,9]	6 [5-7,1]	6 [5-8]	6 [5-7]	8,25 [8,1-8,4]	NA	8,25 [8,1-8,4]	NA
	X < 3	14,3% (n=2)	16,7% (n=2)	20% (n=1)	14,3% (n=1)	0%	NA	0%	NA
	7 > X ≥ 3	35,7% (n=5)	41,7% (n=5)	40% (n=2)	42,9% (n=3)	0%	NA	0%	NA
	X ≥ 7	50% (n=7)	41,7% (n=5)	40% (n=2)	42,9% (n=3)	100% (n=2)	NA	100% (n=2)	NA
Réveils Nocturnes	Oui	53,3% (n=8)	46,1% (n=6)	50% (n=2)	44,4% (n=4)	100% (n=2)	NA	100% (n=2)	NA
	Non	46,6% (n=7)	53,8% (n=7)	50% (n=2)	55,6% (n=5)	0,0%	NA	0,0%	NA
Dérouillage matinal (min)	Médiane [interquartile]	30 [0-63,8] (n=16)	22,5 [0-56,3](n=14)	30 [0-60] (n=5)	15 [0-45] (n=9)	90 [82,5-97,5] (n=2)	NA	90 [82,5-97,5] (n=2)	NA

L'ensemble des données sur les caractéristiques de la maladie figure dans le tableau 14. Ainsi, la majorité des patients présentent peu d'inflammation systémique (VS et CRP). Les EVA activité de la maladie et douleur sont majoritairement comprises entre 3 et 7 témoignant d'une activité modérée avec une fatigue plus importante (médiane de 6,5). La moitié se plaignent de réveils nocturnes et d'un dérouillage matinal de 30 minutes.

Sur le tableau 15, figurent les caractéristiques de la maladie chez les patients atteints de PR en initiation/switch. Les patients ayant accepté le switch sont plus âgés que ceux acceptant le traitement en initiation. Le nombre d'hommes prédomine dans cette population qui a un IMC plus élevé que dans la population en initiation. Cette dernière, quant à elle, comprend davantage de fumeurs.

La population étant restreinte, il est difficile d'extrapoler ces données.

Tableau 15 : Caractéristiques de la population par molécule de biosimilaires chez les patients atteints de RP en initiation/switch

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=11)	SWITCH (n=6)	INITIATION (n=9)	SWITCH (n=6)	INITIATION (n=2)	SWITCH
Age	Médiane [interquartile]	51 [44-59] (n=11)	63 [59-70] (n=6)	55 [47-60] (n=9)	63 [59-70] (n=6)	42 (n=2)	NA
Sexe ratio	Nbre d'hommes	27,3% (n=3)	66,7% (n=4)	22,2% (n=2)	66,7% (n=4)	50% (n=1)	NA
	Nbre de femmes	72,7% (n=8)	33,3 % (n=2)	77,8% (n=7)	33,3 % (n=2)	50% (n=1)	NA
Age d'apparition des symptômes	Médiane [interquartile]	30 [27,5-51,5] (n=11)	43,5 [38,3-49,5] (n=6)	39 [29-54] (n=9)	43,5 [38,3-49,5] (n=6)	27,5 [26,8-28,3]	NA
IMC	Médiane [interquartile]	21,7 [21,6-21,8] (n=2)	24,7 [23,2-28] (n=3)	21,7 [21,6-21,8] (n=2)	24,7 [23,2-28] (n=3)	NR	NA
Tabagisme	Sevré	42,9% (n=3)	33,3% (n=1)	50% (n=3)	33,3% (n=1)	0%	NA
	Aucun	14,3% (n=1)	66,7% (n=2)	16,7% (n=1)	66,7% (n=2)	0%	NA
	Actif	42,9% (n=3)	0,00%	33,3% (n=2)	0,00%	100% (n=1)	NA

3.2 - Caractéristiques des traitements biosimilaires mises en place par pathologie

3.2.1 - Spondylarthrite ankylosante

Les biosimilaires de l'etanercept comme vu précédemment sont au nombre de deux : Erelzi et Bénépali.

La figure 15 indique le nombre de patients sous Erelzi et sous Bénépali. On constate que l'Erelzi est plus souvent prescrit que le Bénépali ; ainsi 24 patients ont reçu l'Erelzi tandis que 13 ont reçu le Bénépali.

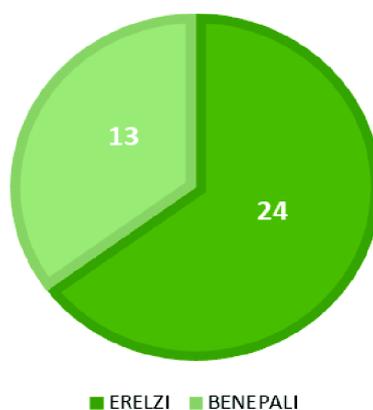


Figure 15 - Nombre de patients atteints de SPA sous biosimilaires de l'etanercept

Comme vu dans la partie 1.3.1, la posologie recommandée pour la SPA dans les RCP de l'etanercept est de 50 mg toutes les semaines. Nous allons maintenant voir en pratique si ces posologies sont respectées. La très grande majorité des patients soit 79% et 69% des patients reçoivent 50 mg d'Erelzi ou de Bénépali par semaine, un peu plus de 20% des patients reçoivent 50 mg toutes les deux semaine et 8% des patients sous Bénépali ont une posologie adaptée à 50 mg tous les 10 jours.

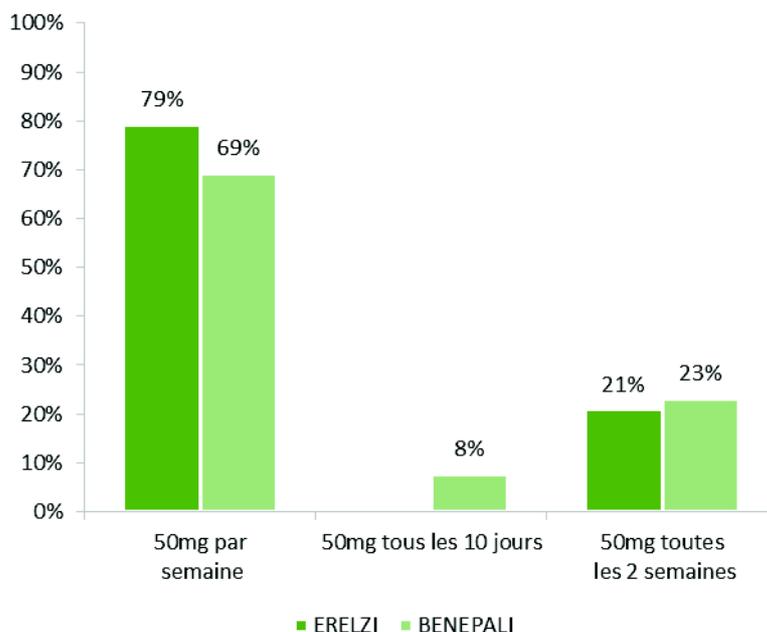


Figure 16 - Posologie des biosimilaires d'etanercept chez les patients atteints de SPA

Pour compléter les données du traitement, nous avons souhaité connaître le pourcentage de patients ayant eu une initiation par biosimilaire ou un switch (figure 17). Le switch est défini par le fait d'avoir initié le traitement par le biosimilaire de référence de l'etanercept : l'Enbrel. Nous pouvons noter que 75% des patients traités par Erelzi ont reçu celui-ci en initiation, en revanche 77% des patients sous Bénépali ont reçu le traitement en switch c'est à dire après avoir eu l'Enbrel comme traitement de référence. Les prescripteurs semblent donc avoir plus recours au Bénépali en cas de switch. En revanche, ils initient largement les traitements par Erelzi.

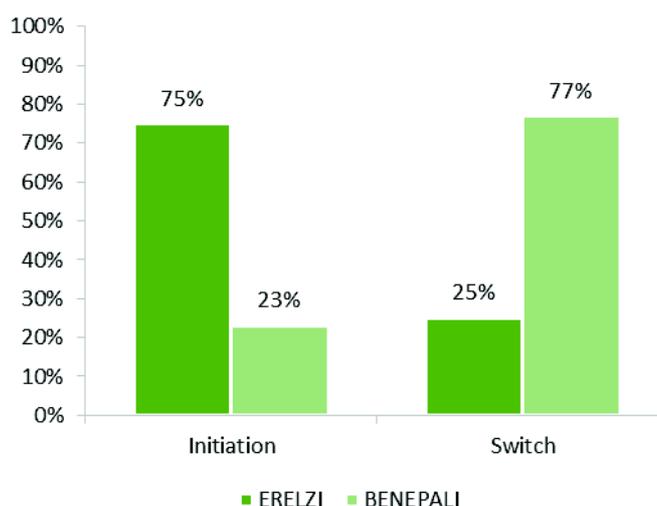


Figure 17 - Pourcentage de patients atteints de SPA avec initiation ou switch par biosimilaires de l'etanercept

La ligne de biomédicament a été également un critère retenu. Au vu des résultats présentés sur la figure 18, il apparaît que l’Erelzi et le Bénépali sont prescrits en majorité en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement. Ce sont des traitements qui sont prescrits en 1^{ère} ou 2^{ème} intention dans la très grande majorité des cas.

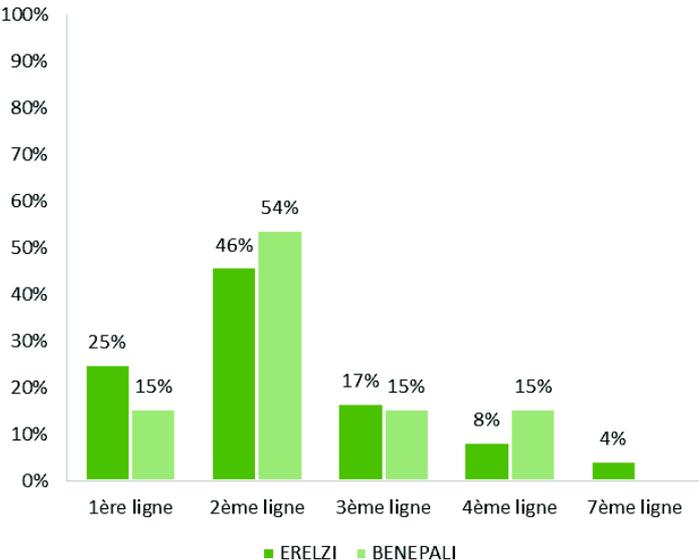


Figure 18 - Ligne de biomédicament pour les patients atteints de SPA avant l’introduction par biosimilaires de l’etanercept

La figure 19 représente le nombre de patients sous biosimilaires de l’adalimumab. Nous nous apercevons que pour les 36 patients sous biosimilaires de l’adalimumab, 28 sont sous Amgevita. Les prescripteurs ont donc pour habitude de largement prescrire l’Amgevita.

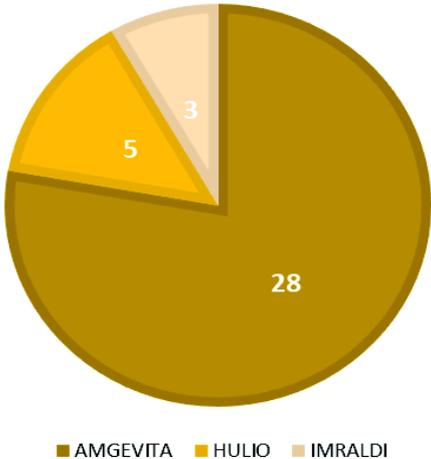


Figure 19 - Nombre de patients sous biosimilaires de l’adalimumab chez les patients atteints de SPA

Ensuite, les posologies des biosimilaires de l'adalimumab sont réparties sur la figure 20. En grande majorité, elles correspondent à celles des RCP avec une administration toutes les deux semaines, quelques patients arrivent à équilibrer leur traitement en espaçant les doses. A noter que pour Imraldi 1/3 des patients reçoivent une dose toutes les semaines.

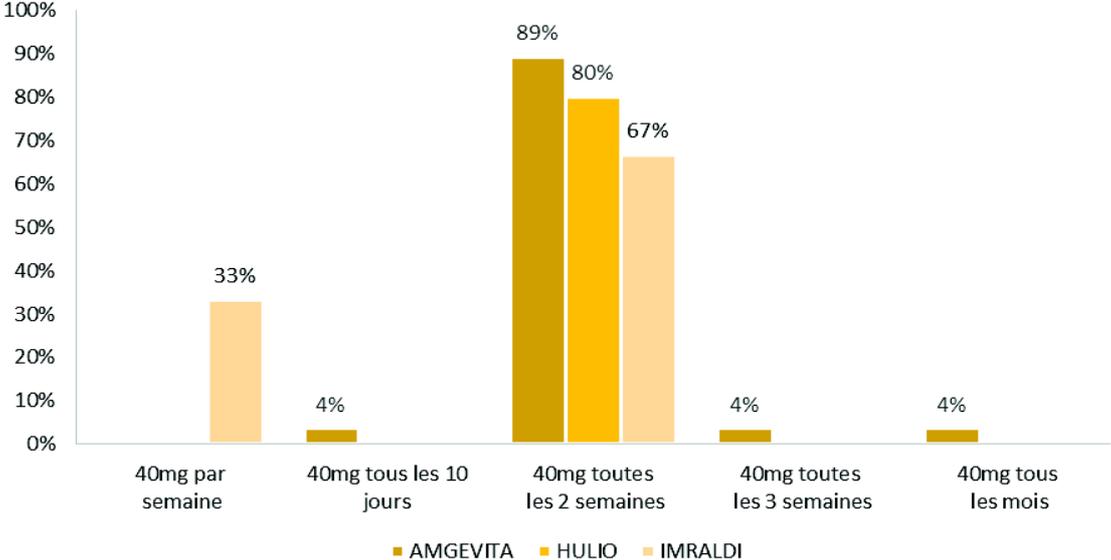


Figure 20 - Posologie des biosimilaires de l'adalimumab chez les patients atteints de SPA

Sur la figure 21 est présenté le taux de switch ou d'initiation. Ainsi, une large proportion soit 82 % des patients sont sous Amgevita en initiation, le taux d'initiation est de 60% pour l'Hulio. Pour l'Imraldi en revanche, la majorité des patients ont un switch.

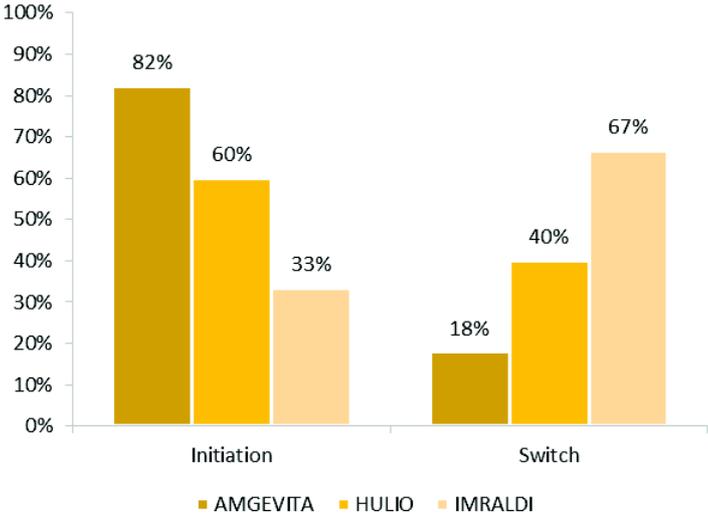


Figure 21- Pourcentage de patients avec initiation ou switch par biosimilaire de l'adalimumab chez les patients atteints de SPA

La figure 22 représente la ligne de biomédicament. Pour l'Amgevita, il s'agit d'un traitement en majorité de 1^{ère} ligne ; en revanche pour l'Hulio et l'Imraldi, c'est un traitement en majorité de 2^{ème} ligne.

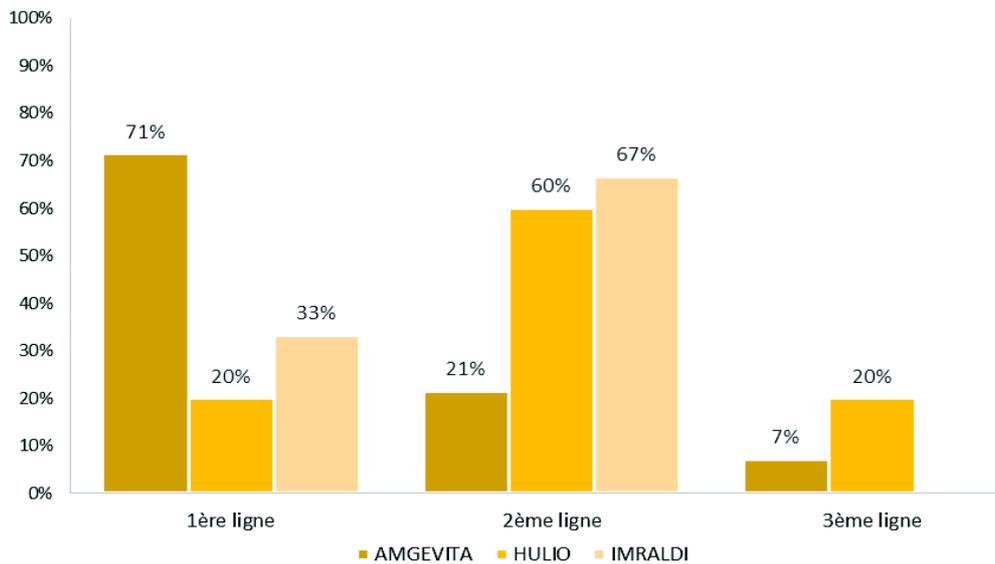


Figure 22 - Ligne de biomédicament pour les biosimilaires de l'adalimumab chez les patients atteints de SPA

Le tableau 16 récapitule l'ensemble des données d'activité de la maladie, en différenciant les patients par initiation ou par switch des biosimilaires. Les patients en initiation ont une activité plus marquée de leur pathologie (BASDAI et EVA plus élevées) que les patients bénéficiant d'un switch. 40 % de ces patients ont BASDAI <4.

Tableau 16 : Caractéristiques de la maladie avant l'introduction des biosimilaires chez les patients en switch/initiation atteints de SPA.

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=48)	SWITCH (n=25)	INITIATION (n=21)	SWITCH (n=16)	INITIATION (n=27)	SWITCH (n=9)
BASDAI	Médiane [interquartile]	5,6 [4,7-7,6] (n=41)	5,5 [3,7-7,1] (n=19)	7 [4,8-7,7] (n=20)	5,75 [4 -7,3] (n=11)	5,2 [4,7-6,4] (n=21)	4,7 [3,3-6,4] (n=7)
	X < 4	17,1 % (n=7)	38,9% (n=7)	20 % (n=4)	36,3% (n=4)	14,3% (n=3)	42,9% (n=3)
	X ≥ 4	82,9 % (n=34)	61,1% (n=11)	80% (n=16)	63,6% (n=7)	85,7% (n=18)	57% (n=4)
VS (mm)	Médiane [interquartile]	11 [5-21] (n=40)	5,5 [2-6,25] (n=12)	11,5 [5,2-19,8] (n=18)	5,5 [2-6,25] (n=8)	5 [3-9,5] (n=43)	5,5 [4,25-6,3] (n=4)
CRP (mg/L)	Médiane [interquartile]	5 [3-9,5] (n=43)	4 [2-7] (n=13)	6 [3,5-13] (n=19)	4 [3-9,3] (n=9)	5,0 [2,8-7,9]	2,5 [0,75-4,75] (n=4)
EVA Maladie	Médiane [interquartile]	7 [5,1-8] (n=34)	5,1 [3-7,5] (n=21)	7 [5,5-8] (n=19)	3,5 [3-6] (n=13)	7 [5,25-8] (n=15)	3,7 [2,1-5,2] (n=6)
	X < 3	2,9 % (n=1)	28,6 % (n=6)	0,0%	23,1 % (n=3)	6,7 % (n=1)	50 % (n=3)
	7 > X ≥ 3	32,3 % (n=11)	57,1 % (n=12)	31,6 % (n=6)	69,2 % (n=9)	33,3 % (n=5)	33,3 % (n=2)
	X ≥ 7	64,7 % (n=22)	14,3 % (n=3)	68,4 % (n=13)	7,7 % (n=1)	60 % (n=9)	16,7 % (n=1)
EVA Douleur	Médiane [interquartile]	7 [5-8] (n=44)	5 [3-7,6] (n=23)	7 [5-8] (n=21)	4 [2,2-5,5] (n=15)	7 [5,2-8] (n=23)	3,5 [2,7-4,1] (n=8)
	X < 3	4,5 % (n=2)	30,4 % (n=7)	0%	33,3 % (n=5)	8,7 % (n=2)	25 % (n=2)
	7 > X ≥ 3	31,8 % (n=14)	60,9 % (n=14)	33,3 % (n=7)	53,3 % (n=8)	30,4 % (n=7)	75 % (n=6)
	X ≥ 7	63,6 % (n=28)	8,7 % (n=2)	66,7 % (n=14)	13,3% (n=2)	60,9% (n=14)	0%
EVA Asthénie	Médiane [interquartile]	8 [7-8,4] (n=38)	3,5 [2,6-5] (n=18)	7 [6,6-8] (n=18)	4,5 [2,9-6,1] (n=12)	8 [7-9] (n=20)	3 [2,25-4,05] (n=8)
	X < 3	2,6 % (n=1)	27,8 % (n=5)	0%	25 % (n=3)	5 % (n=1)	33,3% (n=2)
	7 > X ≥ 3	18,4 % (n=7)	61,1% (n=11)	27,8 % (n=5)	58,3 % (n=7)	10 % (n=2)	66,4 % (n=6)
	X ≥ 7	79,0% (n=30)	11,1 % (n=2)	72,2 % (n=13)	16,7% (n=2)	85 % (n=17)	0%

3.2.2 - Polyarthrite Rhumatoïde

Nous pouvons maintenant nous intéresser à la partie traitement par etanercept chez les patients atteints de PR.

La figure 23 représente le nombre de patients atteints de PR et traités par biosimilaires de l'Etanercept.

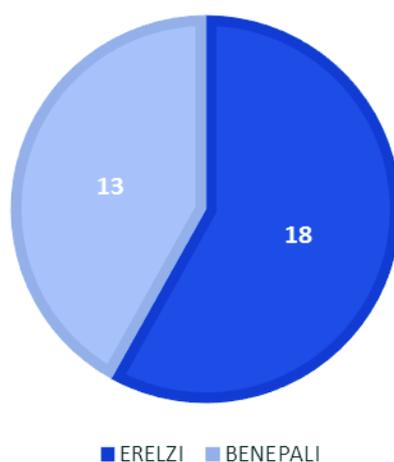


Figure 23 - Nombre de patients atteints de PR traités par biosimilaires de l'etanercept

Les patients traités par Erelzi sont légèrement plus nombreux que ceux traités par Bénépali. Ces résultats sont en accord avec ceux observés pour la SPA. Il y a donc une habitude de prescription par les médecins de l'Erelzi.

En ce qui concerne les posologies, les recommandations sont largement suivies par les prescripteurs. En effet, comme le suggère la figure 24, l'Erelzi et le Bénépali sont prescrits à la dose de 50 mg par semaine dans respectivement 83% et 69% des cas, quelques patients ont des intervalles plus importants avec des injections tous les 10 jours ou tous les 15 jours.

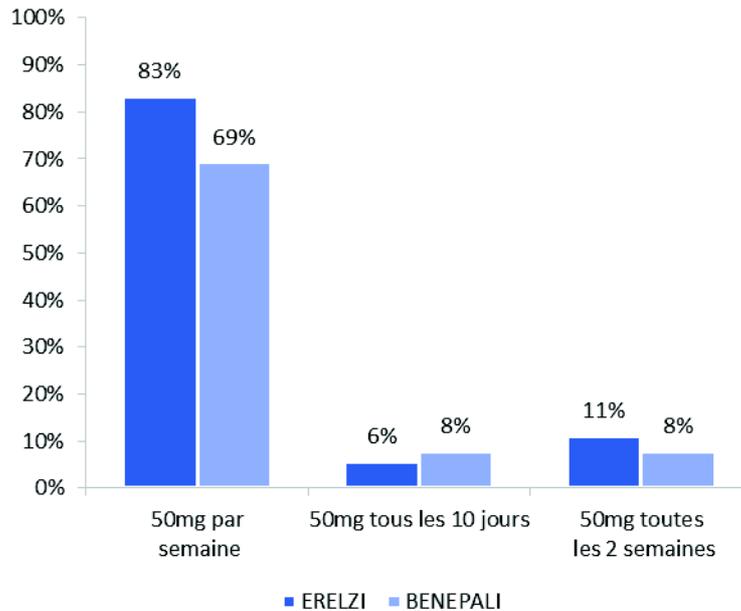


Figure 24 - Posologie des biosimilaires d'etanercept chez les patients atteints de PR.

Sur la figure 25 est indiqué le pourcentage de patients ayant eu une initiation ou un switch par biosimilaire. A 92%, les patients traités par le biosimilaire Bénépali ont eu un switch. Pour les patients traités par Erelzi, 56% des patients ont eu ce traitement en initiation tandis que 44% des patients ont bénéficié d'un switch. Sur ce critère ici encore, les résultats trouvés sont similaires à ceux mis en évidence pour la SPA avec une large prescription du Bénépali en switch et une prescription plus partagée pour l'Erelzi avec une majorité de prescription en initiation.

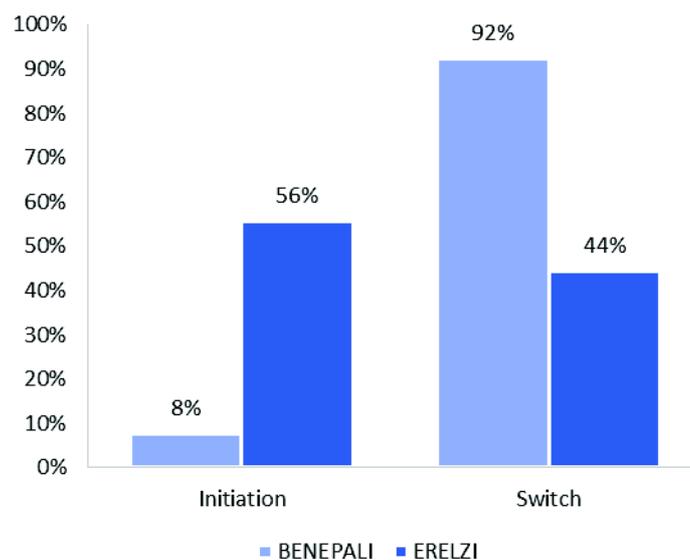


Figure 25 - Pourcentage de patients atteints de PR avec initiation ou switch par biosimilaire de l'Etanercept

Lorsque nous nous intéressons aux lignes de biothérapie, en accord avec la figure précédente, l'utilisation du Bénépali est essentiellement réalisée en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne ; en effet comme vu précédemment le Bénépali est essentiellement utilisé en switch donc majoritairement au moins en 2^{ème} ligne de biothérapie. Quant à l'Erelzi, celui-ci est utilisé en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement.

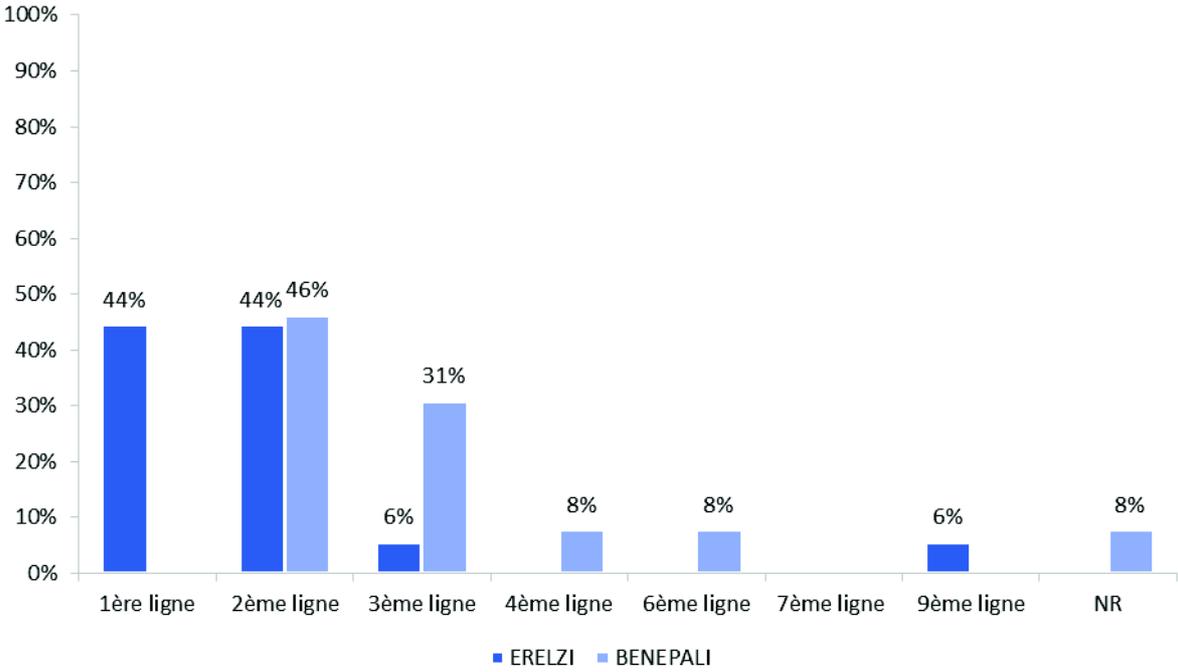


Figure 26 - Ligne de biomédicament pour les patients atteints de PR traités par biosimilaires de l'etanercept

La figure 27 nous récapitule le nombre de patients sous biosimilaires de l'adalimumab, soit quatre patients sous Amgevita, et un seul sous Imraldi.

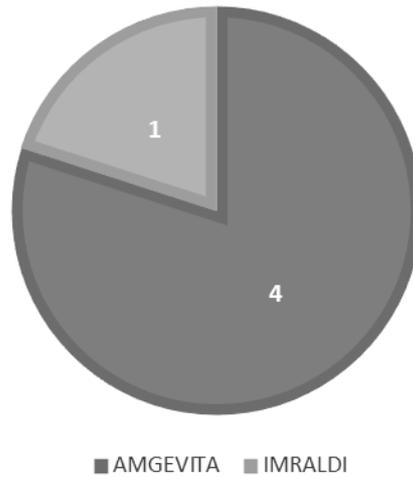


Figure 27 - Nombre de patients atteints de PR traités par biosimilaires de l'adalimumab

Les posologies prescrites pour les patients atteints de PR et traités par biosimilaires de l'adalimumab sont présentées sur la figure 28. Les posologies habituellement recommandées comme vu précédemment sont de 40 mg toutes les deux semaines ; c'est le cas d'un patient pour notre étude traité par adalimumab dans notre étude, alors que les 4 autres patients bénéficient d'injections toutes les trois ou quatre semaines.

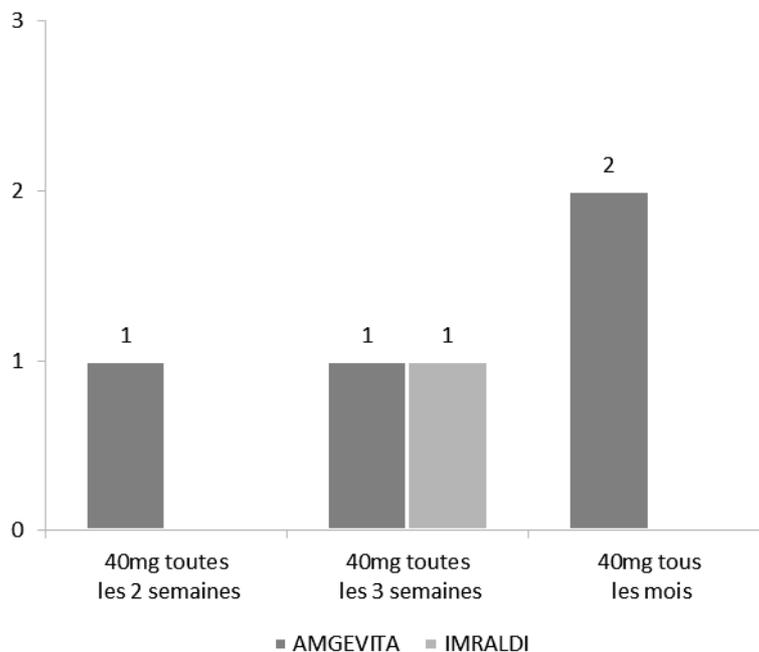


Figure 28 - Posologie prescrite pour les patients atteints de PR traités par biosimilaires de l'adalimumab.

Sur la figure 29, est indiqué le nombre de patients réalisant un switch ou une initiation par biosimilaire de l'adalimumab, pour le patient sous Imraldi il s'agit d'un switch donc a bénéficié antérieurement d'un traitement par Humira tout comme l'un des quatre patients sous Amgevita ; pour les trois autres il s'agit d'une initiation.

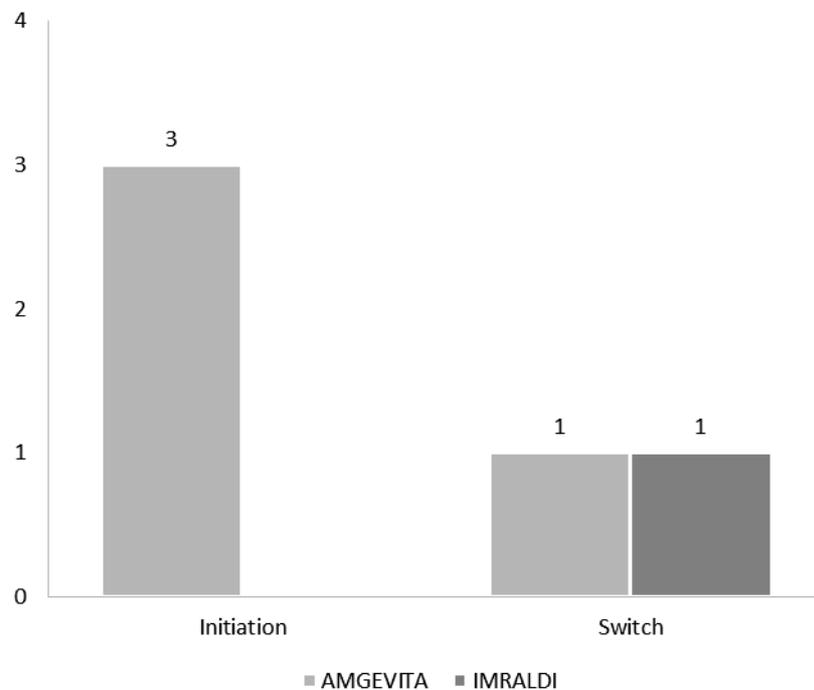


Figure 29 - Nombre de patients atteints de PR bénéficiant d'une initiation ou d'un switch par biosimilaire de l'adalimumab.

En ce qui concerne la ligne de traitement des biosimilaires de l'adalimumab, trois patients sous Amgevita sont en première ligne de biomédicament, pour le patient sous Imraldi il s'agit d'une deuxième ligne, enfin le dernier patient sous Amgevita bénéficie d'une troisième ligne de biothérapie.

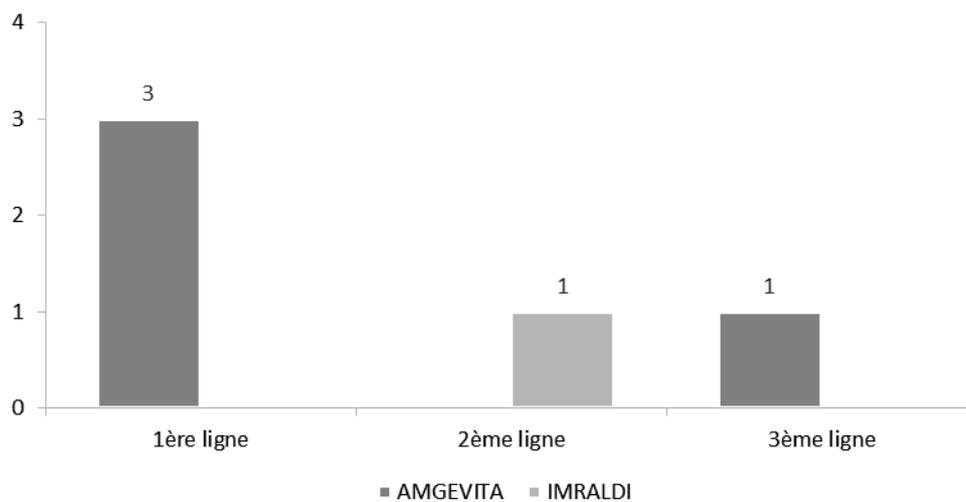


Figure 30 - Ligne de biomédicament des biosimilaires de l'Adalimumab chez les patients atteints de PR

L'ensemble des données répertorié dans le tableau 17, montre que 80 % des patients bénéficiant d'un switch sont en rémission avant l'introduction du biosimilaire (DAS 28 < 2,6) tandis que trois quarts des patients en initiation ont une PR à activité modérée

Tableau 17 : Caractéristiques de la maladie avant l'introduction des biosimilaires chez les patients en switch/initiation atteints de PR

Paramètres		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=14)	SWITCH (n=22)	INITIATION (n=11)	SWITCH (n=20)	INITIATION (n=3)	SWITCH (n=2)
DAS 28 CRP	Médiane [interquartile]	3,75 [3,5-4,36] (n=11)	2,16 [2,16-2,21] (n=5)	3,8 [3,4-4,2] (n=8)	2,2 [1-3] (n=4)	3,7 [3,6-5,1] (n=3)	2,16 (n=1)
	X < 2,6	0% (n=0)	80 % (n=4)	0,0%	75 % (n=3)	0,0%	100 % (n=1)
	2,6 ≤ X < 3,2	9 % (n=1)	0 % (n=0)	12,5 % (n=1)	0,0%	0,0%	0,0%
	3,2 ≤ X < 5,1	72,7 % (n=8)	0 % (n=0)	75 % (n=6)	0,0%	66,7 % (n=2)	0,0%
	X ≥ 5,1	18,2 % (n=2)	20 % (n=1)	12,5 % (n=1)	25 % (n=1)	33,3 % (n=1)	0,0%
VS (mm)	Médiane [interquartile]	31 [12,5-36] (n=11)	12 [5,5-24,75] (n=10)	33 [31-36] (n=9)	15 [5-25] (n=9)	3,5 [2,25-4,75] (n=2)	9 (n=1)
CRP (mg/L)	Médiane [interquartile]	7,45 [4-13,9] (n=12)	4 [3,9-4,5] (n=12)	7,8 [5-13,2] (n=9)	4 [3,75-5] (n=4)	4 [3,5-58] (n=3)	4 (n=1)
EVA Maladie	Médiane [interquartile]	5,5 [3,5-6] (n=13)	3 [1,1-4,7] (n=18)	5 [5,5-6,4] (n=10)	3 [1-5] (n=16)	3,5 [3,25 - 4,75] (n=3)	3,3 [2,9-3,6]
	X < 3	7,7 % (n=1)	44,4% (n=8)	10 % (n=1)	43,8 % (n=7)	0,0%	50 % (n=1)
	7 > X ≥ 3	76,9 % (n=10)	38,9 % (n=7)	70 % (n=7)	37,5 % (n=6)	100 % (n=3)	50 % (n=1)
	X ≥ 7	15,4 % (n=2)	16,7 % (n=3)	20 % (n=2)	18,8 % (n=3)	0,0%	0%
EVA Douleur	Médiane [interquartile]	3 [2,75-6] (n=12)	3,5 [1,2-5,7] (n=18)	3 [2-6] (n=9)	3 [1,3-6] (n=15)	3 [3-4,5] (n=3)	2,1 [1,1-3] (n=2)
	X < 3	25 % (n=3)	38,9 % (n=7)	33,3 % (n=3)	40 % (n=6)	0%	50 % (n=1)
	7 > X ≥ 3	58,3 % (n=7)	44,4 % (n=8)	44,4 % (n=4)	40 % (n=6)	100 % (n=3)	50 % (n=1)
	X ≥ 7	16,7% (n=2)	16,7 % (n=3)	22,2 % (n=2)	20 % (n=3)	0%	0 % (n=1)
EVA Asthénie	Médiane [interquartile]	6 [5-7] (n=11)	5 [3-7,5] (n=15)	6 [5-7] (n=8)	4,5 [3-7] (n=13)	6 [5-6,7] (n=3)	6,7 [5,8-7,5] (n=2)
	X < 3	18,2 % (n=2)	20 % (n=3)	25 % (n=2)	23,1 % (n=3)	0%	0%
	7 > X ≥ 3	45,4 % (n=5)	46,7 % (n=7)	37,5 % (n=3)	46,1 % (n=6)	66,7 % (n=2)	50 % (n=1)
	X ≥ 7	36,3 % (n=4)	33,3 % (n=5)	37,5 % (n=3)	30,1 % (n=4)	33,3 % (n=1)	50 % (n=1)

3.2.3 - Rhumatisme psoriasique

Comme pour les pathologies précédentes, la figure 31 récapitule le nombre de patients atteints de RP qui ont été traités par les biosimilaires de l'etanercept ; ainsi dix patients sont traités par Bénépali tandis que cinq sont traités par Erelzi.

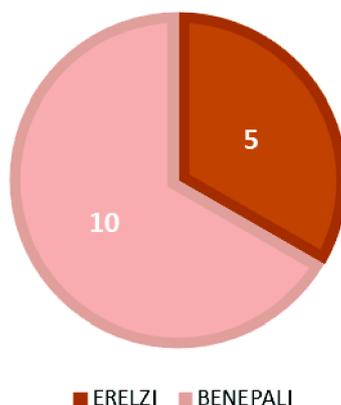


Figure 31 - Nombre de patients atteints de RP traités par biosimilaire de l'etanercept

Nous pouvons à présent nous intéresser aux posologies prescrites par les médecins (figure 32). Comme pour les précédentes pathologies, les recommandations de posologies sont respectées avec 80% des patients sous Bénépali (n=8) et Erelzi (n=4) recevant des injections de 50 mg toutes les semaines, 20% (n=1) des patients sous Erelzi reçoivent une injection toutes les deux semaines et 20% (n=2) des patients sous Bénépali reçoivent une injection toutes les trois semaines. Ces posologies différentes de celles des recommandations témoignent d'un équilibre du traitement des patients, les injections peuvent être espacées lorsque les patients obtiennent une réponse correcte à leur traitement.

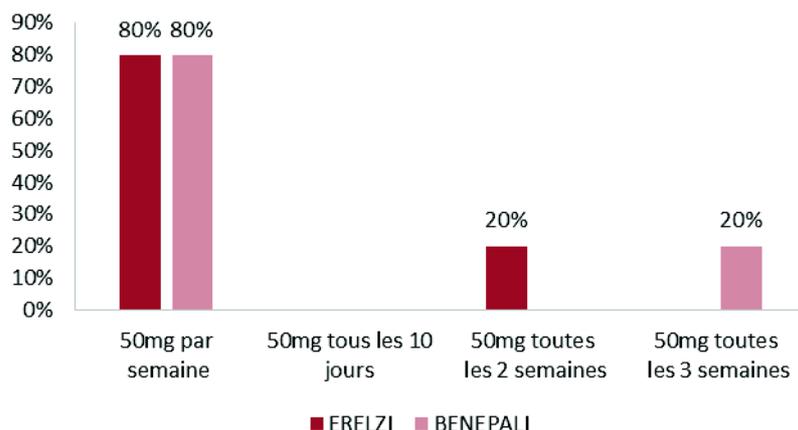


Figure 32 - Posologie des biosimilaires de l'etanercept chez les patients atteints de RP

Le pourcentage de patients avec initiation ou switch est strictement identique entre les deux molécules : Erelzi (n=3) et Bénépali (n=6), 60% des patients bénéficient du traitement par biosimilaires en initiation et 40% en switch comme indiqué sur la figure 33.

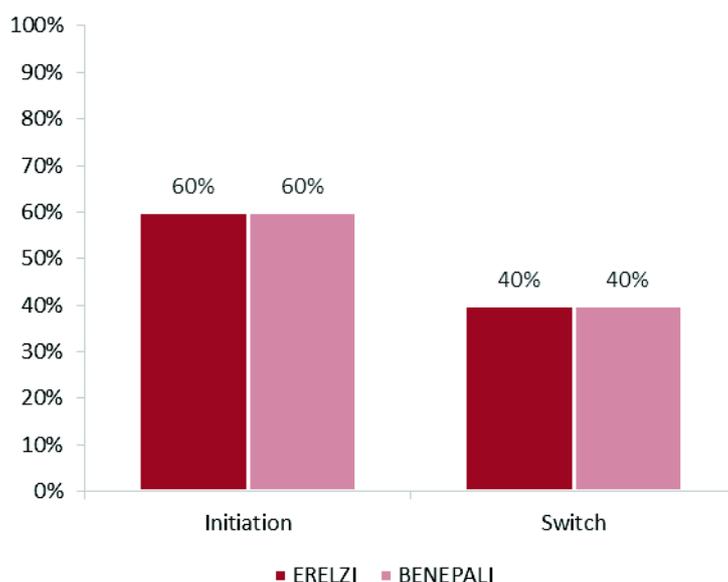


Figure 33 - Pourcentage de patients atteints de RP avec initiation ou switch par biosimilaire de l'etanercept.

Sur la figure 34 est présentée la ligne de biomédicament pour les patients atteints de RP. Les patients traités par Bénépali sont pour 50% (n=3) des traitements de 2^{ème} ligne, et pour 33% (n=2) des traitements de 3^{ème} ligne.

Pour l'Erelzi, un tiers des patients bénéficie d'un traitement de 1^{ère} ligne, un second tiers un traitement de 2^{ème} ligne et enfin le dernier tiers un traitement de 3^{ème} ligne.

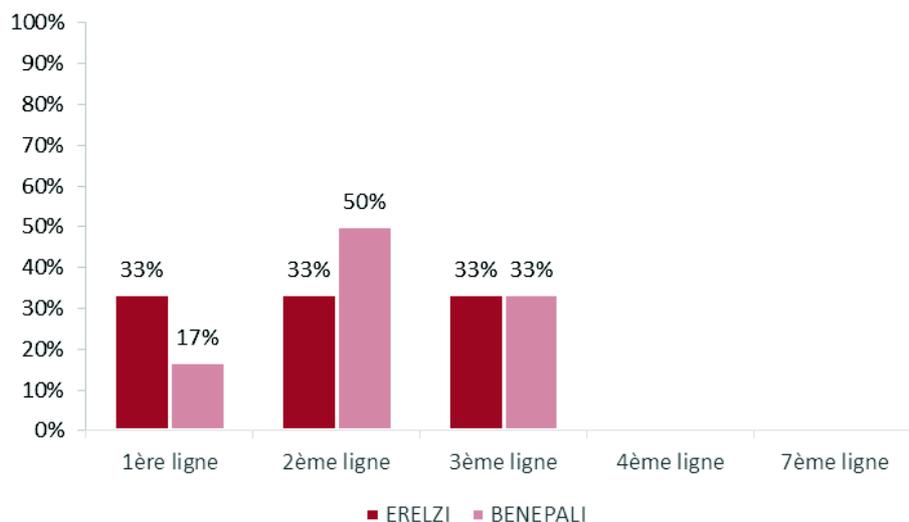


Figure 34 - Ligne de biomédicament pour les patients atteints de RP traités par biosimilaires de l'etanercept

Pour les deux patients atteints de RP sous Amgevita, il s'agit de deux patients en initiation à la posologie de 40 mg tous les 15 jours. Ce sont des traitements en 1^{ère} ligne de biothérapie.

Le tableau 18, comme pour les autres pathologies, confirme que les patients bénéficiant d'un switch présentent avant l'introduction du biosimilaire une pathologie moins sévère que ceux en initiation (EVA et bilan biologique).

Tableau 18 : Caractéristiques de la maladie avant l'introduction des biosimilaires chez les patients en switch/initiation atteints de RP.

		Biosimilaires de l'étanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=11)	SWITCH (n=6)	INITIATION (n=9)	SWITCH (n=6)	INITIATION (n=2)	SWITCH
VS (mm)	Médiane [interquartile]	11,5 [6-29,5] (n=8)	6 [4-13] (n=5)	22 [9,7-30,5] (n=6)	6 [4-13] (n=5)	4 [3-5] (n=2)	NA
CRP (mg/L)	Médiane [interquartile]	4 [2-5] (n=9)	4 [2-9,9] (n=5)	4 [2-16] (n=7)	4 [2-9,9] (n=5)	4 (n=2)	NA
EVA Maladie	Médiane [interquartile]	5 [5-7,25] (n=6)	7 [0-7] (n=5)	5 [5-7,25] (n=6)	7 [0-7] (n=5)	NR	NA
	X < 3	16,7 % (n=1)	40 % (n=2)	16,7 % (n=1)	40 % (n=2)	NR	NA
	7 > X ≥ 3	50 % (n=3)	0 % (n=0)	50 % (n=3)	0 % (n=0)	NR	NA
	X ≥ 7	33,3 % (n=2)	60 % (n=3)	33,3 % (n=2)	60 % (n=3)	NR	NA
EVA Douleur	Médiane [interquartile]	5,5 [4,2-6,7] (n=10)	4,25 [1-7,6] (n=4)	5 [3,75-6,25] (n=8)	4,25 [1-7,6] (n=4)	6,5 [6,25-6,75] (n=2)	NA
	X < 3	10 % (n=1)	50 % (n=2)	12,5 % (n=1)	50 % (n=2)	0%	NA
	7 > X ≥ 3	60 % (n=6)	0%	62,5 % (n=5)	0%	50 % (n=1)	NA
	X ≥ 7	30% (n=3)	50 % (n=2)	25 % (n=2)	50 % (n=2)	50 % (n=1)	NA
EVA Asthénie	Médiane [interquartile]	7 [6-8] (n=10)	2,5 [0-5,6] (n=4)	6,5 [5,75-7,25] (n=8)	2,5 [0-5,6] (n=4)	8,2 [8,1-8,4] (n=2)	NA
	X < 3	0%	50 % (n=2)	0%	50 % (n=2)	0%	NA
	7 > X ≥ 3	40 % (n=4)	25 % (n=1)	50 % (n=4)	25 % (n=1)	0%	NA
	X ≥ 7	60 % (n=6)	25 % (n=1)	50 % (n=4)	25 % (n=1)	100% (n=2)	NA

3.3 - Etude de la population après la prescription des biosimilaires en fonction de la pathologie et de la molécule

3.3.1 - Spondylarthrite ankylosante

Nous allons maintenant nous intéresser aux différents critères cliniques qui permettent d'évaluer la tolérance et l'efficacité des biosimilaires.

Tableau 19 : Paramètres d'évaluation de tolérance et d'efficacité après introduction des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les patients atteints de SPA.

Paramètres		Biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=48)	SWITCH (n=25)	INITIATION (n=21)	SWITCH (n=16)	INITIATION (n=27)	SWITCH (n=9)
Arrêt du traitement	n (nbre de patients)	39	22	18	15	21	7
	OUI	66,7 % (n=26)	36,4% (n=8)	72,2% (n=13)	33,3 % (n=5)	47,6% (n=10)	42,9% (n=3)
	NON	33,3 % (n=13)	64,6% (n=14)	27,8% (n=5)	66,7 % (n=10)	52,4 % (n=11)	57,1(n=4)
Effets Indésirables	n (nbre de patients)	38	20	18	15	20	5
	OUI	39,5 % (n=15)	20% (n=6)	33,3% (n=6)	13,3% (n=2)	45% (n=9)	40% (n=2)
	NON	60,5 % (n=23)	80% (n=14)	66,7% (n=12)	86,7% (n=13)	55% (n=11)	60% (n=3)
Retour à la molécule initiale	n (nbre de patients)	NA	22	NA	15	NA	7
	OUI	NA	13,6% (n=3)	NA	13,3 (n=2)	NA	14,3% (n=1)
	NON	NA	86,4% (n=19)	NA	86,7% (n=13)	NA	85,7% (n=6)

Le tableau 19 récapitule trois paramètres essentiels évaluant l'efficacité et la tolérance à savoir l'arrêt du traitement, les effets indésirables et le retour à la molécule princeps pour les switchs.

Nous notons que 65% des patients ayant accepté un switch poursuivent leur traitement contre un tiers pour les initiations. Nous détaillerons dans la figure suivante les raisons de l'arrêt. Les effets indésirables sont moins nombreux chez les patients bénéficiant d'un switch, la majorité d'entre eux ne rencontrant aucun effet indésirable.

15 % des patients switchés reviennent à la molécule de référence soit respectivement un et deux patients pour l'adalimumab et l'etanercept.

Les figures 35 et 36 représentent les raisons de l'arrêt pour les patients en initiation de traitement par biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab. Les patients arrêtent le traitement principalement en raison d'une absence d'efficacité (30% n=3 ; 27.3% n=3) ou d'effets indésirables (30% n=3 ; 45.5% n=5).

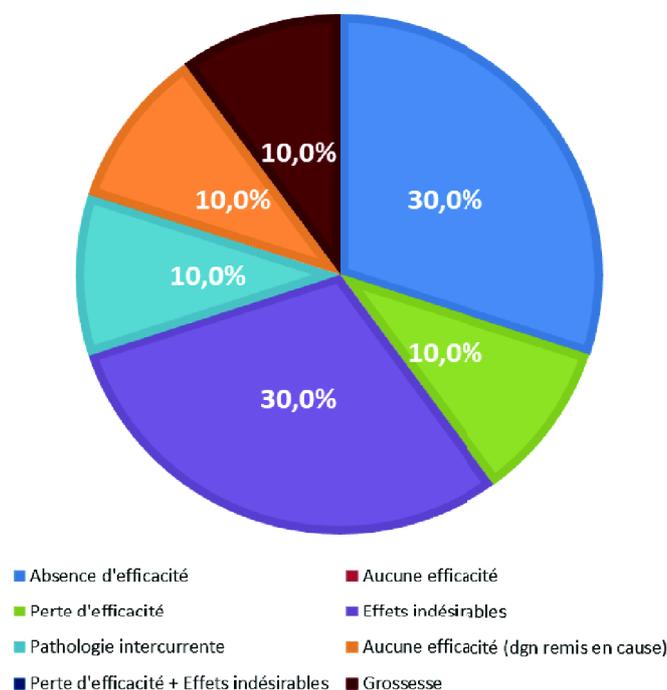


Figure 35 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de SPA en initiation de traitement par biosimilaires de l'Etanercept.

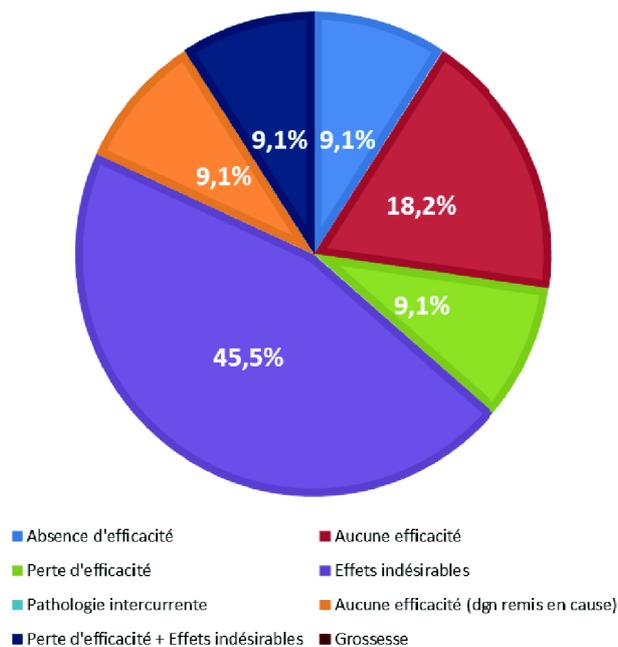


Figure 36 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de SPA en initiation de traitement par biosimilaires de l'adalimumab.

Les raisons de l'arrêt de traitement pour les patients bénéficiant d'un switch sont similaires à celles évoquées en initiation : effets indésirables (60% n=3 et 50% n=1) et absence d'efficacité (20% n=1 ; 50% n=1) et sont représentées sur les figures 37 et 38.

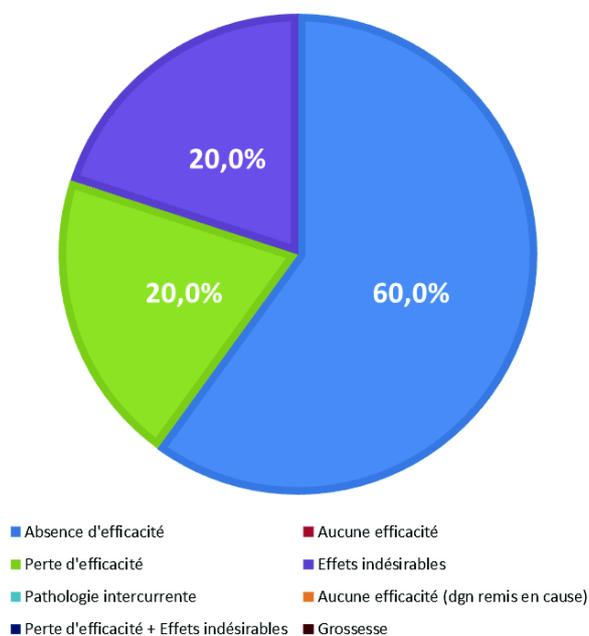


Figure 37 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de SPA en switch de traitement par biosimilaires de l'etanercept.

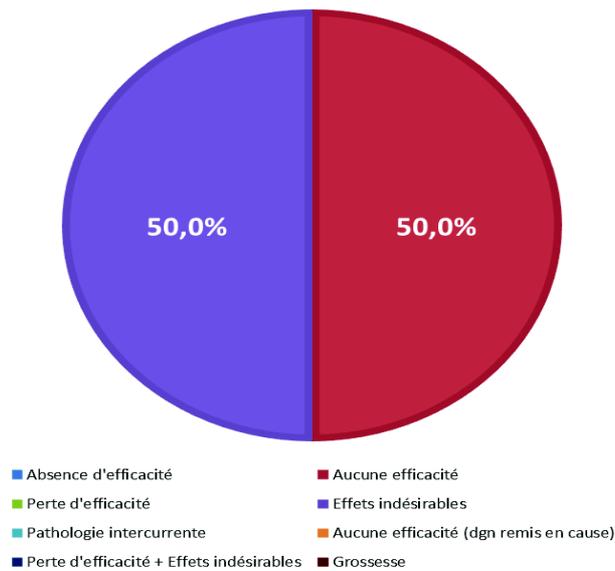


Figure 38 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de SPA en switch de traitement par biosimilaires de l'Adalimumab.

Les figures 39 et 40 répertorient les effets indésirables survenus après l'initiation par traitement biosimilaire de l'etanercept. Nous notons que les lésions cutanées sont l'effet indésirable le plus fréquent (n=3) puis apparaissent à part égale (n=1), les céphalées, la prise de poids, les douleurs abdominales et les troubles thymiques. Pour les patients bénéficiant d'un switch, les effets indésirables mentionnés sont les troubles digestifs, les douleurs à l'injection et les céphalées (n=1).

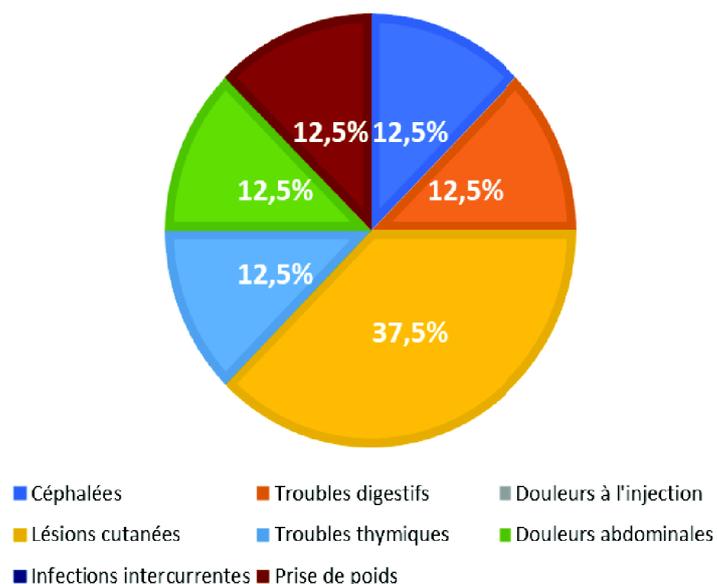


Figure 39 - Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de SPA en initiation de traitement par biosimilaires de l'etanercept.

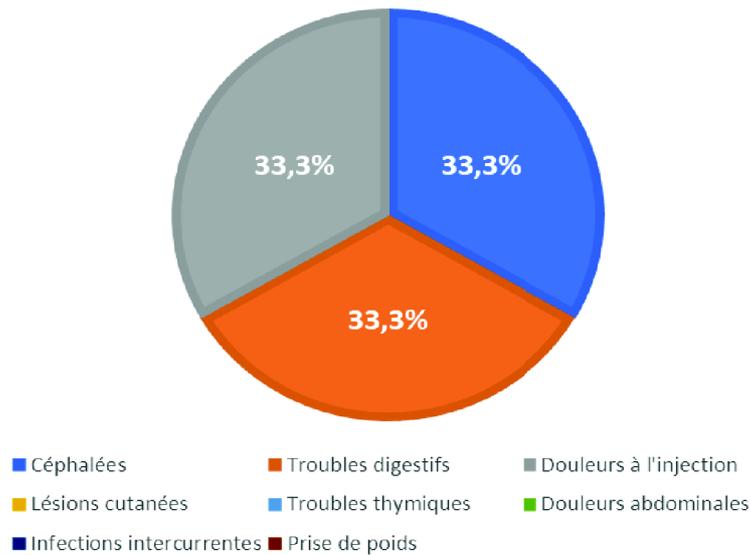


Figure 40 - Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de SPA en switch de traitement par biosimilaires de l'etanercept.

Si l'on compare maintenant à l'adalimumab (Figure 41 et 42), les effets indésirables rencontrés en initiation sont semblables à ceux de l'etanercept avec au premier plan les lésions cutanées (n=4), les infections intercurrentes (n=2), les céphalées (n=1) et les troubles digestifs (n=1)

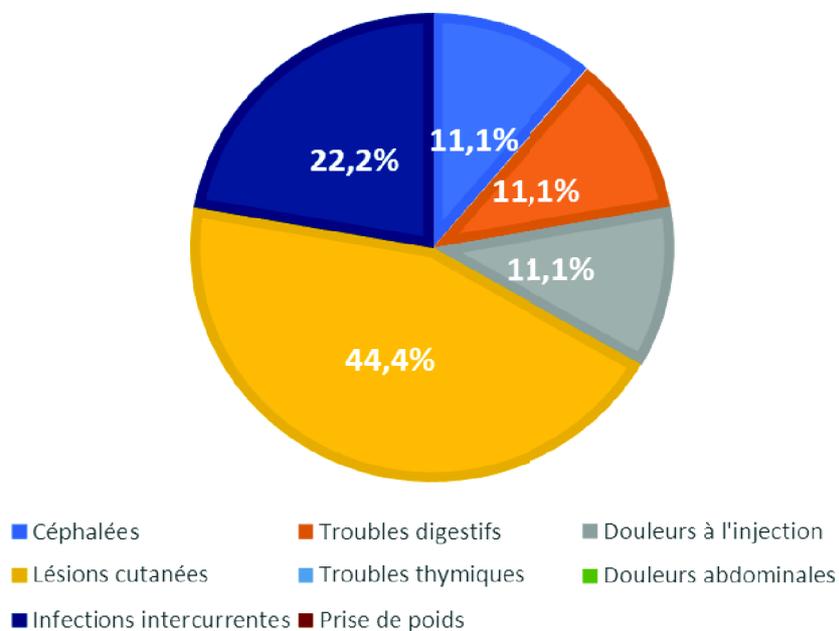


Figure 41 - Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de SPA en initiation de traitement par biosimilaires de l'adalimumab

En ce qui concerne les patients ayant accepté un switch, on trouve à part égale, les infections intercurrentes (n=1), les douleurs à l'injection (n=1) et les lésions cutanées (n=1).

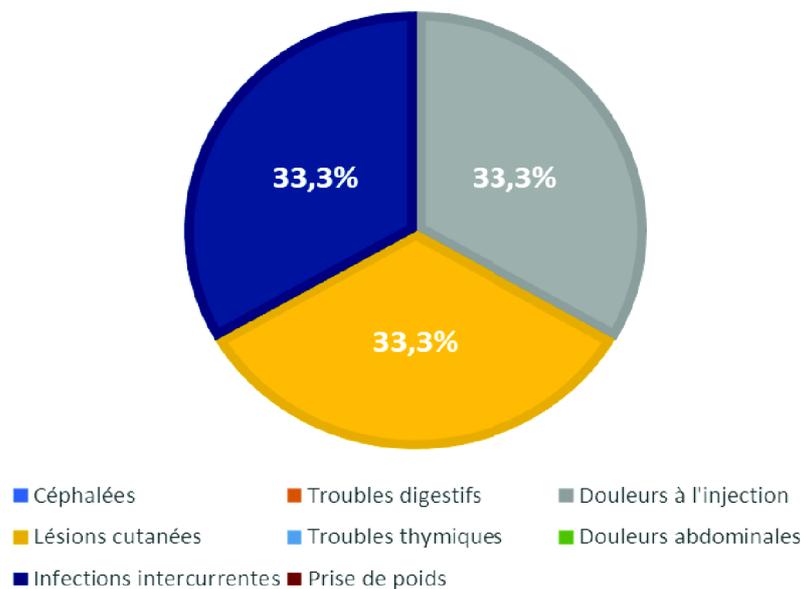


Figure 42 - Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de SPA en switch de traitement par biosimilaires de l'adalimumab

La figure 43 représente l'évolution des différents critères cliniques et biologiques, avant et après l'introduction des biosimilaires de l'adalimumab et de l'etanercept chez les patients atteints de SPA en initiation ou en switch. Il a été décidé de comparer la CRP et la VS pour les données biologiques, et les différentes EVA, ainsi que le score BASDAI pour les données cliniques. L'amélioration est logiquement prédominante chez les patients en initiation, en effet, comme vu précédemment les scores cliniques témoignent de l'activité de leur pathologie. L'amélioration est plus modeste chez les patients bénéficiant d'un switch car le niveau d'activité de la maladie est plus faible lors du changement de molécule et l'effectif est plus restreint. Il est important de noter qu'un certain nombre de données est manquant.

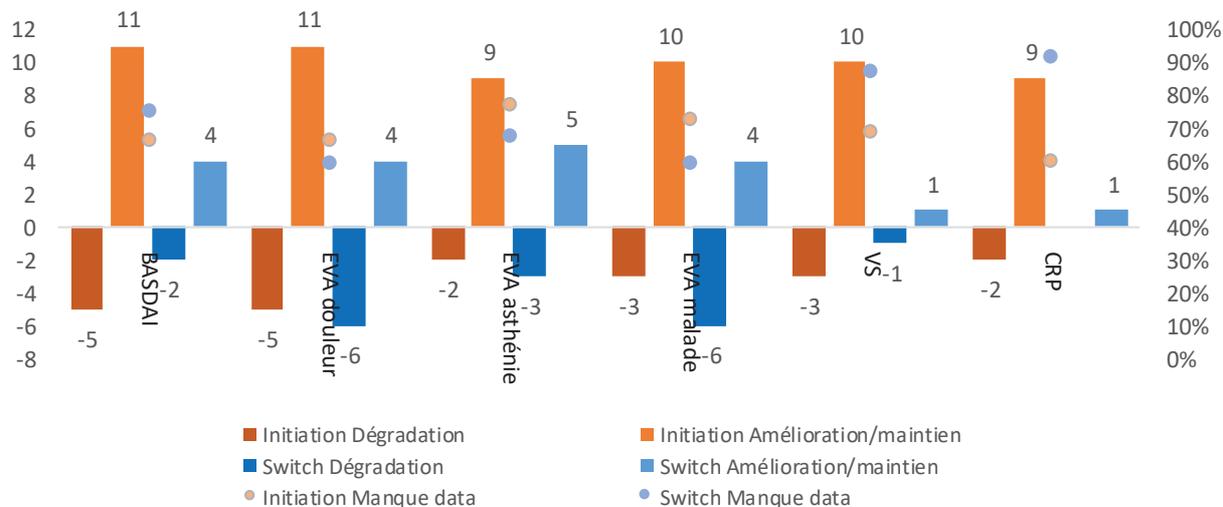


Figure 43 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques et des paramètres de l'inflammation après introduction des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab (considérés dans leur globalité) chez les patients atteints de SPA en initiation/switch.

Les figures 44 et 45 reflètent les profils évolutifs de la figure 43 en différenciant les biosimilaires de l'etanercept et ceux de l'adalimumab. A noter, le nombre plus important d'initiations déjà remarqué auparavant pour les biosimilaires de l'adalimumab.

La dégradation des EVA malade et douleur chez les patients bénéficiant d'un switch par biosimilaires de l'etanercept doit être prise en compte pour respectivement 5 et 4 patients.

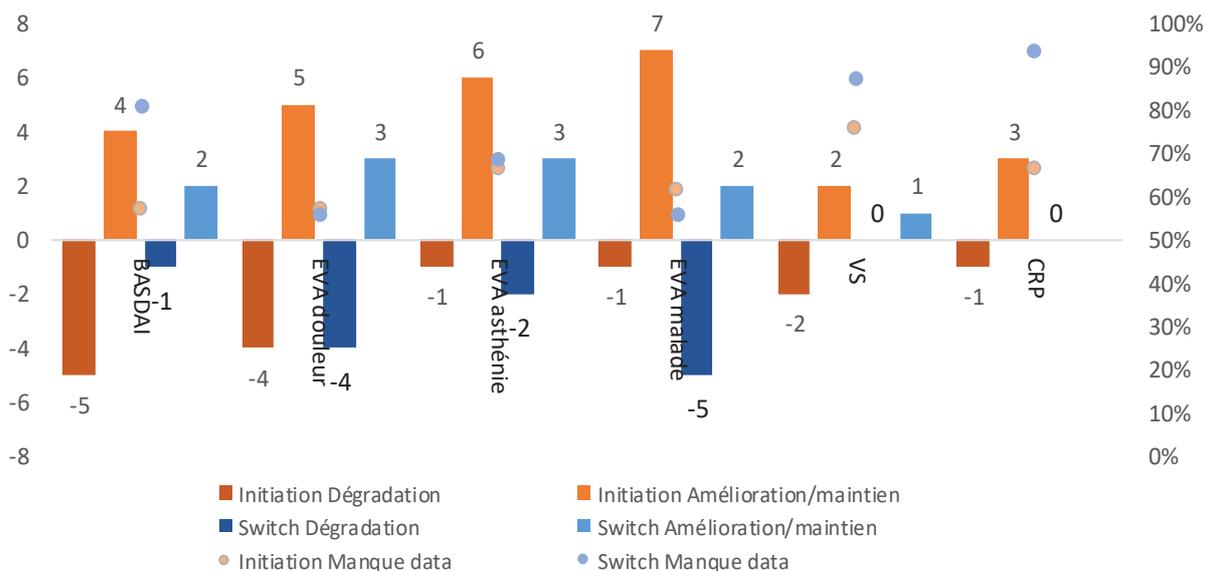


Figure 44 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques et des paramètres de l'inflammation après introduction des biosimilaires de l'etanercept chez les patients atteints de SPA en initiation/switch.

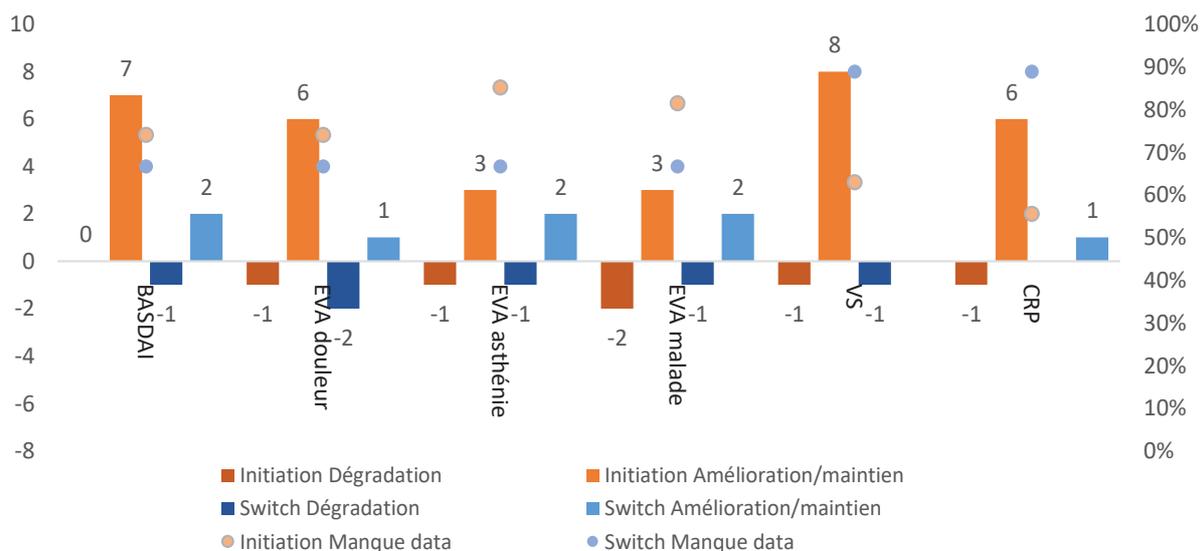


Figure 45 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques et des paramètres de l'inflammation après introduction des biosimilaires de l'adalimumab chez les patients atteints de SPA en initiation/switch.

3.3.2 - Polyarthrite rhumatoïde

Nous allons maintenant nous intéresser aux données observées chez les patients atteints de PR.

Le tableau 20 présente les mêmes éléments que ceux de la spondylarthrite ankylosante.

Les évolutions observées dans la SPA se confirment dans la PR. A noter que les patients en initiation sont moins sujets à l'arrêt de leur traitement. Les trois quarts des patients ne présentent aucun effet indésirable et le retour à la molécule initiale est observé chez deux patients.

Tableau 20 : Paramètres d'évaluation de tolérance et d'efficacité après introduction des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les patients atteints de PR.

Paramètres		Biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=14)	SWITCH (n=22)	INITIATION (n=11)	SWITCH (n=20)	INITIATION (n=3)	SWITCH (n=2)
Arrêt du traitement	n (nbre de patients)	13	16	10	15	3	1
	OUI	38,5% (n=5)	25% (n=4)	50% (n=5)	20% (n=3)	0%	100% (n=1)
	NON	61,5% (n=8)	75%(n=12)	50% (n=5)	80% (n=12)	100% (n=3)	0%
Effets Indésirables	n (nbre de patients)	11	14	8	13	3	1
	OUI	27,3% (n=3)	21,4% (n=3)	25% (n=2)	15,4% (n=2)	33,3% (n=1)	100% (n=1)
	NON	72,7% (n=8)	78,6% (n=11)	75% (n=6)	84,6% (n=11)	66,7 (n=2)	0%
Retour à la molécule initiale	n (nbre de patients)	NA	13	NA	13	NA	0
	OUI	NA	15,4% (n=2)	NA	15,4% (n=2)	NA	0
	NON	NA	84,6% (n=11)	NA	84,6% (n=11)	NA	0

Les figures 46 et 47 répertorient les raisons de l'arrêt du traitement pour les patients en initiation de traitement par biosimilaires de l'Etanercept. Nous notons que trois patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables, un patient pour échec primaire et un pour échappement secondaire.

Pour le groupe switché, une patiente a arrêté le traitement pour cause de grossesse et l'autre pour absence d'efficacité. A noter que l'arrêt de traitement pour le patient sous adalimumab n'a pas été renseigné.

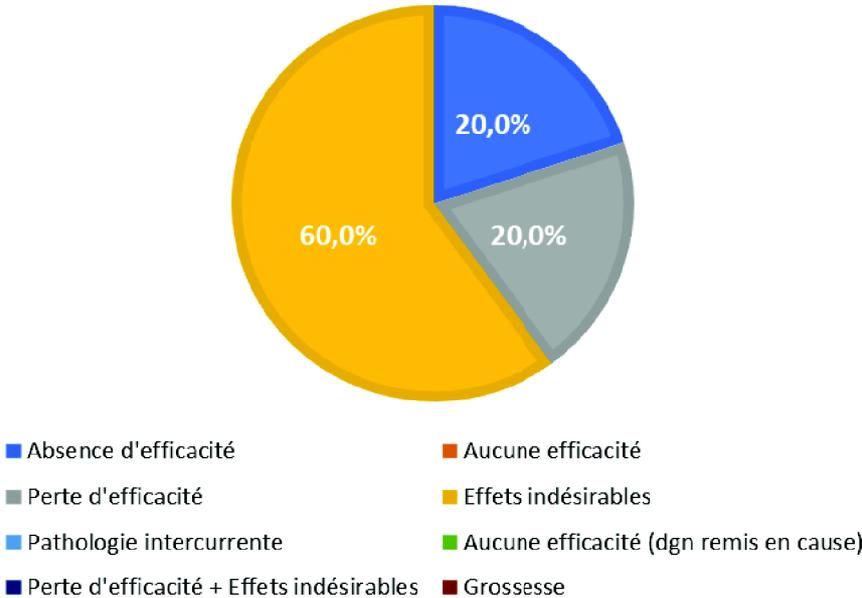


Figure 46 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de PR en initiation de traitement par biosimilaires de l'etanercept.

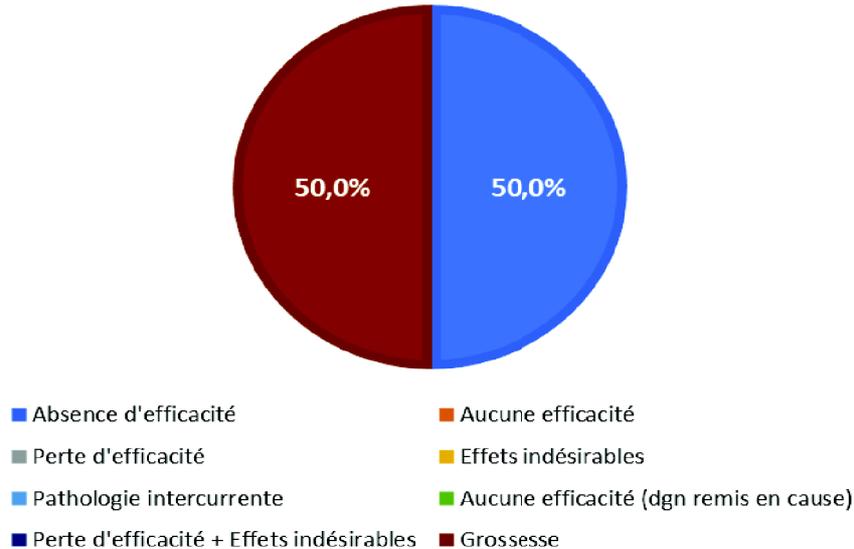


Figure 47 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de PR en switch de traitement par biosimilaires de l'etanercept.

Les effets indésirables ont été répertoriés pour l'ensemble des biosimilaires à savoir etanercept et adalimumab sur les figures 48 et 49. Nous notons des effets indésirables semblables à ceux décrits pour la SPA à savoir des lésions cutanées (n=2 ; n=1), des réactions au points d'injection (n=1 ; n=1), une rhinorrhée (n=1).

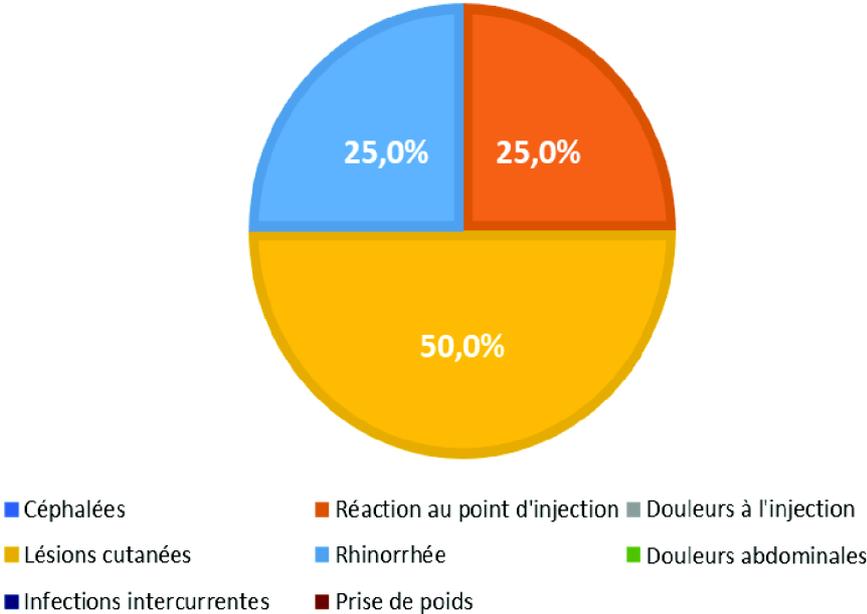


Figure 48 - Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de PR en initiation de traitement par biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab.

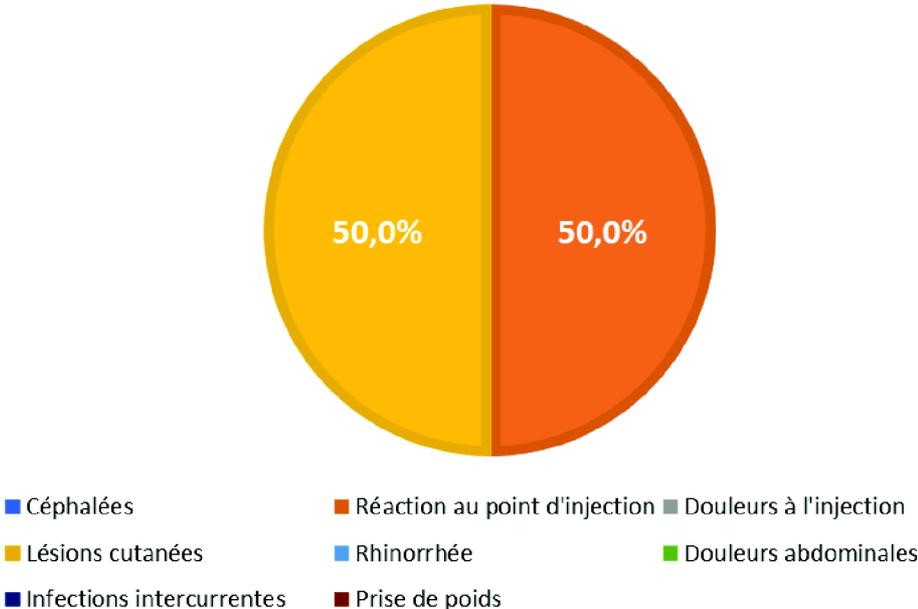


Figure 49 - Effets indésirables rencontrés chez les patients atteints de PR en switch de traitement par biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab.

Sur la figure 50, nous constatons une prédominance des améliorations/maintiens des différents scores cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le DAS 28 CRP n'est pas renseigné pour les patients bénéficiant d'un switch mais nous notons une amélioration/maintien de ce critère pour les patients en initiation.

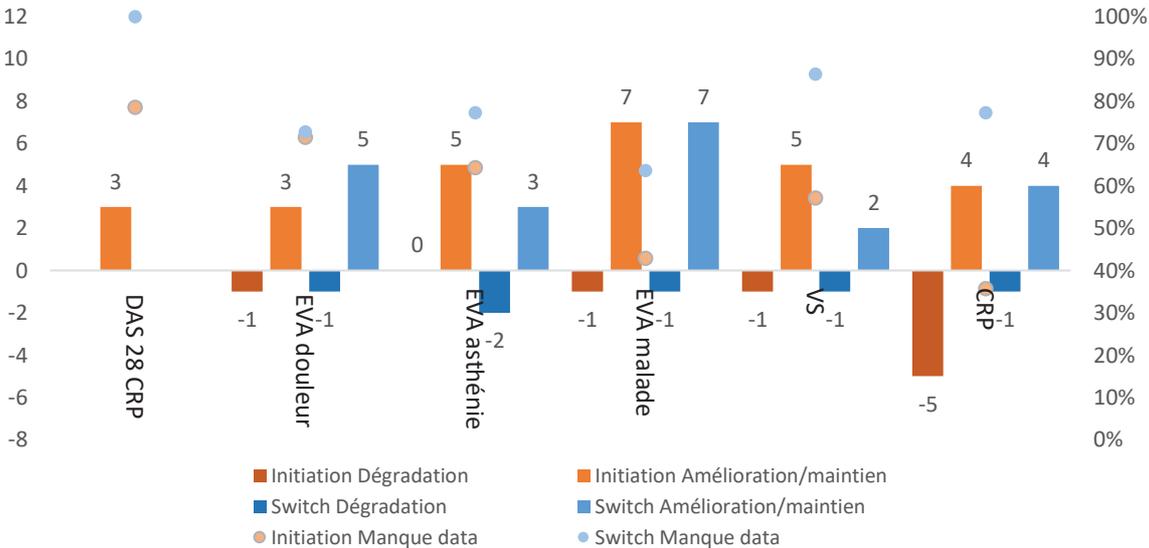


Figure 50 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques et des paramètres de l'inflammation après introduction des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les patients atteints de PR en initiation/switch.

Les figures 51 et 52 confirment cette tendance tout en constatant que pour les patients sous biosimilaires de l'adalimumab, seules les données en initiation ont pu être exploitées. Ces patients bénéficient d'une amélioration de leurs scores cliniques.

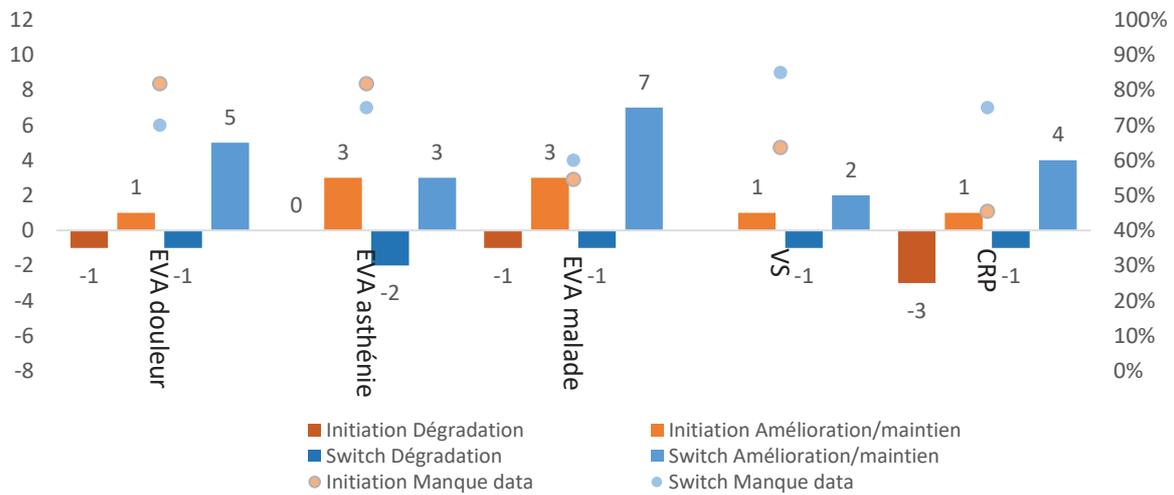


Figure 51 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques après introduction des biosimilaires de l'etanercept chez les patients atteints de PR en initiation/switch.

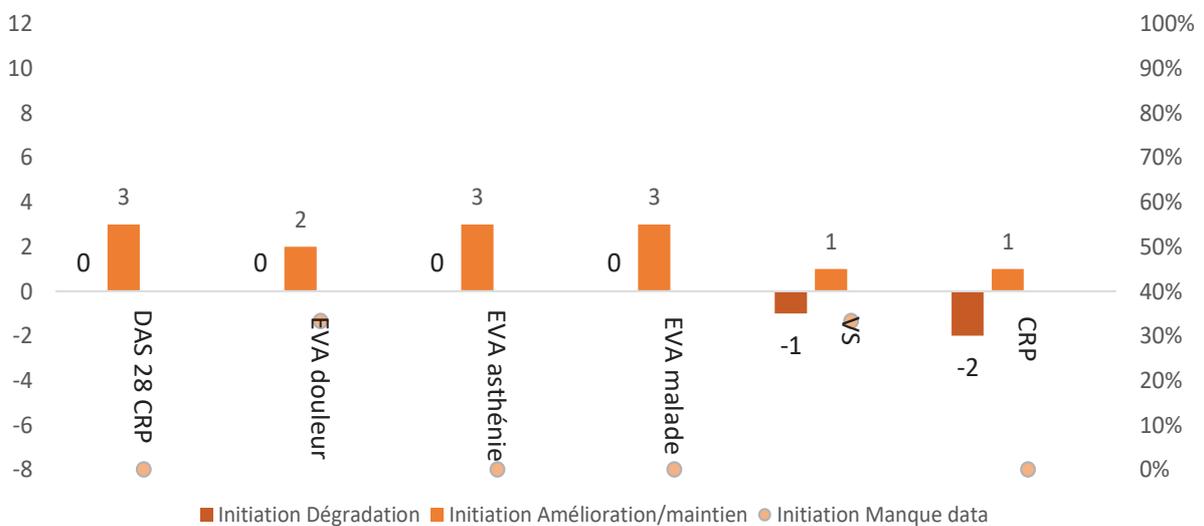


Figure 52 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques et des paramètres de l'inflammation après introduction des biosimilaires de l'adalimumab chez les patients atteints de PR en initiation/switch.

3.3.3 - Rhumatisme psoriasique

Pour le rhumatisme psoriasique, seul un petit nombre de données a pu être renseignées ; elles figurent dans le tableau 21. Il est à noter que pour les patients en initiation de biosimilaire, le pourcentage d'arrêt de traitement est supérieur à ceux observés dans la SPA et la PR (échantillon plus petit). Aucun effet indésirable n'a été rencontré et aucun patient n'est revenu à la molécule initiale pour les patients ayant accepté le switch.

Tableau 21 : Paramètres d'évaluation de tolérance et d'efficacité après introduction des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les patients atteints de RP.

Paramètres		Biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab		Biosimilaires de l'etanercept		Biosimilaires de l'adalimumab	
		INITIATION (n=11)	SWITCH (n=6)	INITIATION (n=9)	SWITCH (n=6)	INITIATION (n=2)	SWITCH
Arrêt du traitement	n (nbre de patients)	5	4	5	4	NR	NA
	OUI	80% (n=4)	25% (n=1)	80% (n=4)	25% (n=1)	NR	NA
	NON	20% (n=1)	75% (n=3)	20% (n=1)	75% (n=3)	NR	NA
Effets Indésirables	n (nbre de patients)	4	4	4	4	NR	NA
	OUI	25% (n=1)	0%	25% (n=1)	0%	NR	NA
	NON	75% (n=3)	100% (n=4)	75% (n=3)	100% (n=4)	NR	NA
Retour à la molécule initiale	n (nbre de patients)	NA	4	NA	4	NR	NA
	OUI	NA	0%	NA	0%	NR	NA
	NON	NA	100% (n=4)	NA	100% (n=4)	NR	NA

Les données rapportées dans le tableau 18 pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique sont peu nombreuses. Ce sont uniquement des patients sous biosimilaires de l'etanercept. Nous notons un grand nombre de traitement pour le groupe de patients bénéficiant d'un traitement en initiation contrairement à celui sous switch.

Nous constatons un nombre très faible d'effets indésirables déclarés (seulement un patient). Aucun retour à la molécule initiale n'a été réalisé chez les patients ayant switché.

La figure 53 représente les raisons de l'arrêt des biosimilaires de l'etanercept en initiation chez les patients atteints de RP. A part égale, nous retrouvons les effets indésirables (n=1), l'échec primaire (n=1) et l'échappement secondaire (n=1). Un seul patient switché sous etanercept a arrêté pour cause d'échappement secondaire .

L'effet indésirable rencontré chez un patient en initiation est de type paresthésies diffuses.

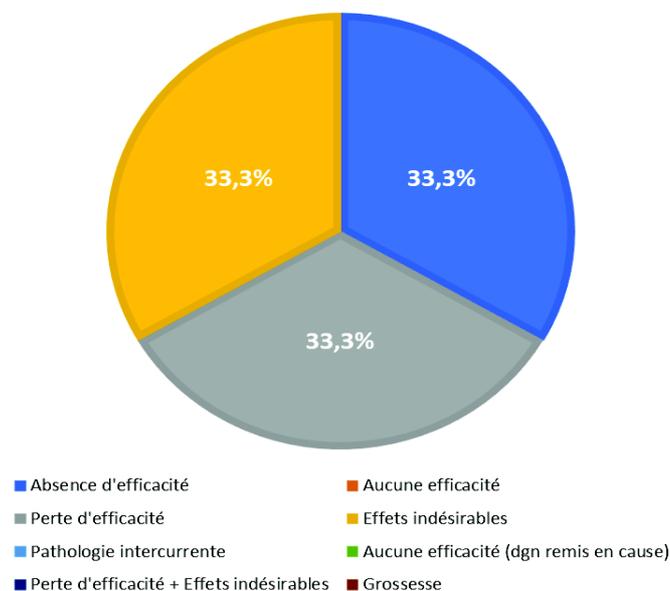


Figure 53 - Raisons de l'arrêt du traitement pour les patients atteints de RP en initiation de traitement par biosimilaires de l'etanercept.

La figure 54 illustre comme pour les précédentes pathologies, l'amélioration/maintien ou dégradation des scores cliniques. Les données sont peu nombreuses pour le rhumatisme psoriasique. Nous notons tout de même une amélioration/maintien des scores, toujours plus remarquable en initiation qu'en switch. Un paramètre se dégrade pour 3 patients il s'agit de la CRP.

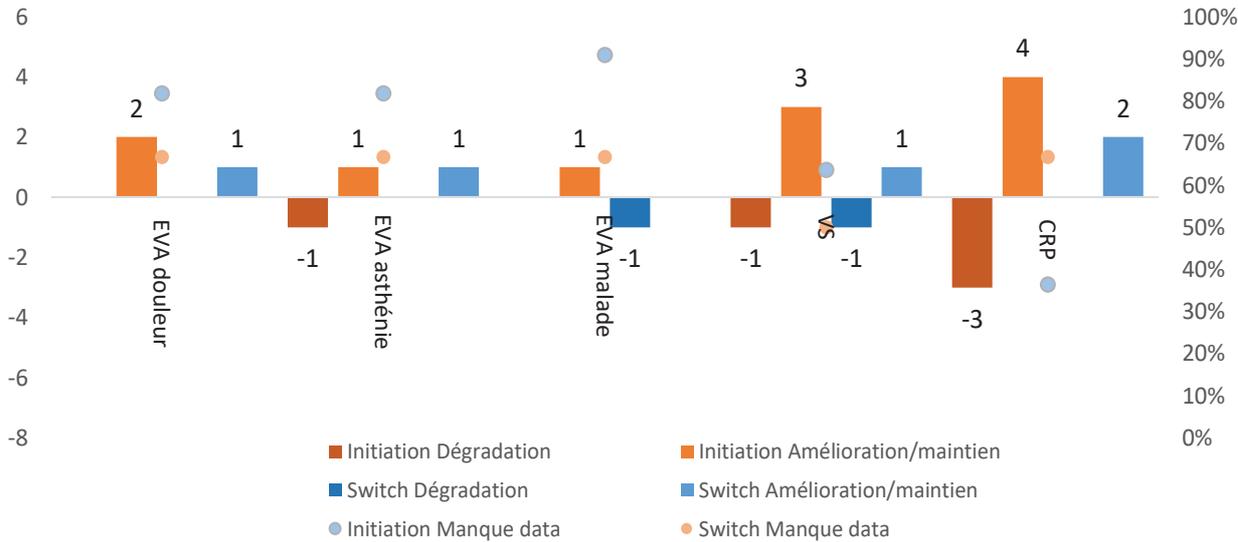


Figure 54 - Maintien/Amélioration ou dégradation des différents scores cliniques et des paramètres de l'inflammation après introduction des biosimilaires de l'etanercept chez les patients en initiation/switch atteints de RP

3.4 - Retour d'expérience des patients sous biosimilaires

Comme mentionné dans la partie 2.2, un questionnaire a été établi (en s'inspirant de l'étude de Pincus et al (49)) permettant de recueillir l'avis des patients initialement sous biomédicament de référence et switchés par biosimilaire. Les questions posées par les prescripteurs soulignent plusieurs aspects du traitement.

Les patients ont été interrogés de janvier à août 2020.

Au final, ce sont 22 patients qui ont été interrogés durant cette période.

Nous allons découper les résultats selon les trois parties du questionnaire :

- Connaissances de la maladie et du traitement
- Traitement : son utilisation et l'information fournie
- Qualité de vie

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser sur la figure 55 aux biosimilaires qui ont été prescrits à ces patients. Nous notons que 41% des patients sont traités par Bénépali et 23% des patients reçoivent un traitement par Erelzi, donc, une majorité de patients switchés ont reçu l'Enbrel comme traitement de référence. Comme les biosimilaires de l'Enbrel sont commercialisés depuis plus longtemps que ceux de l'Humira, ces résultats semblent logiques. Ils confirment également les résultats rapportés précédemment dans cette étude puisque le Bénépali était en grande majorité la molécule prescrite lors des switches.

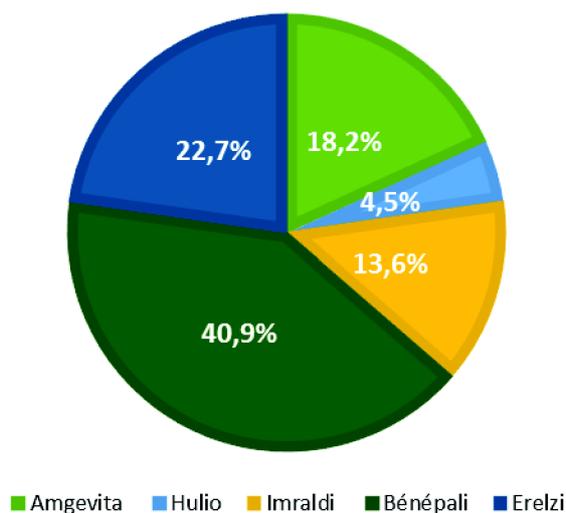


Figure 55 - Biosimilaires prescrits aux patients interrogés par questionnaire.

En ce qui concerne les pathologies dont souffrent les patients, représentées sur la figure 56, 72,7 % d'entre eux sont atteints de SPA, 18,2% de PR et 9% de RP.

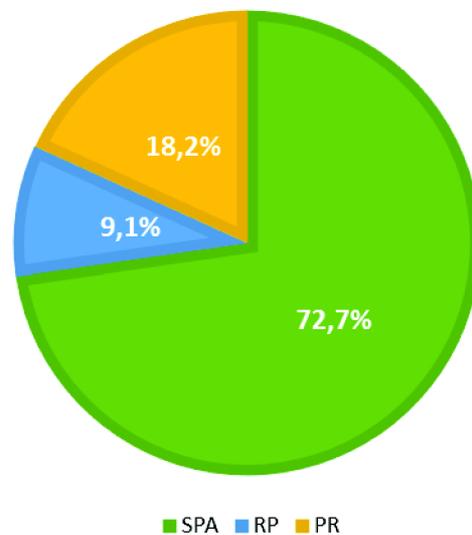


Figure 56 - Pathologies des patients interrogés par questionnaire

S'agissant du niveau de connaissances estimé par les patients sur leur propre maladie, nous constatons qu'ils estiment relativement bien connaître leur maladie avec une note moyenne de 7,7/10, un minimum de 5/10 et un maximum de 10. La note maximale possible étant de 10. Ce niveau de connaissances est un atout pour la qualité de leur prise en charge puisqu'il témoigne tout d'abord d'une information de qualité, donnée par les professionnels de santé qui les entourent mais aussi de la capacité des patients à pouvoir appréhender au mieux les différents choix stratégiques dans leurs prises en charge.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la façon dont le switch est abordé par les prescripteurs avec les patients. Les termes employés par les médecins ont un impact sur l'adhésion du patient pour son traitement.

La figure 57 met en lumière les termes les plus utilisés par les médecins pour évoquer le switch avec leur patient.

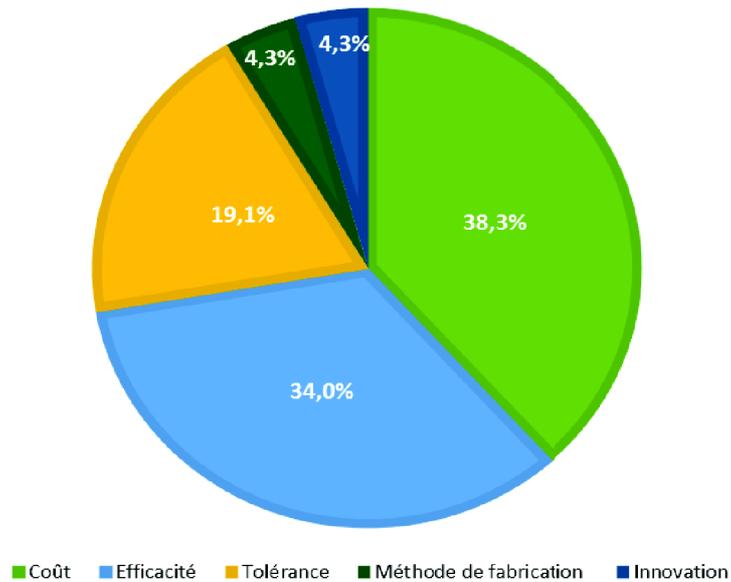


Figure 57 - Termes utilisés par les prescripteurs lors du switch pour les patients interrogés par questionnaire.

Les deux arguments les plus utilisés par les prescripteurs sont à 38% le coût et à 34% l'efficacité. La tolérance est également évoquée dans 19% des cas.

Le terme de biosimilaire est un terme beaucoup moins connu que le terme de générique. Nous nous sommes donc intéressés à la proportion de patients ayant connaissance de ce terme sur la figure 58. Nous constatons que le terme « biosimilaire » n'a été évoqué que dans 36 % des cas, 64% des patients n'ayant pas entendu ce terme. Il ne semble donc pas employé par la majorité des prescripteurs pour évoquer le switch dans la limite de l'échantillon étudié.

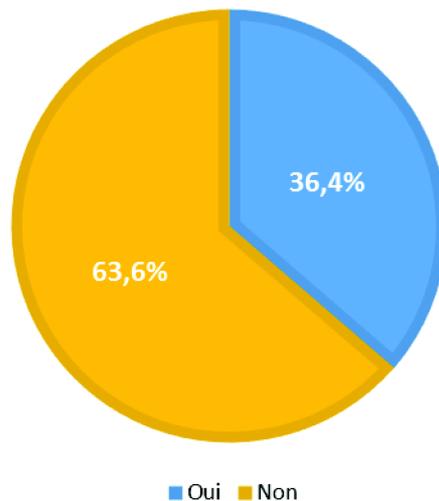


Figure 58 - Connaissances du terme biosimilaire par les patients interrogés par questionnaire lors d'une visite de suivi habituel.

Sur la figure 59, est notifié la comparaison de l'efficacité et de la tolérance des biosimilaires par rapport à leur biomédicament de référence. Nous pouvons noter qu'environ 82% des patients répondent que le traitement par biosimilaire est aussi efficace que le traitement par la molécule princeps, et que 77% répondent qu'il est aussi bien toléré.

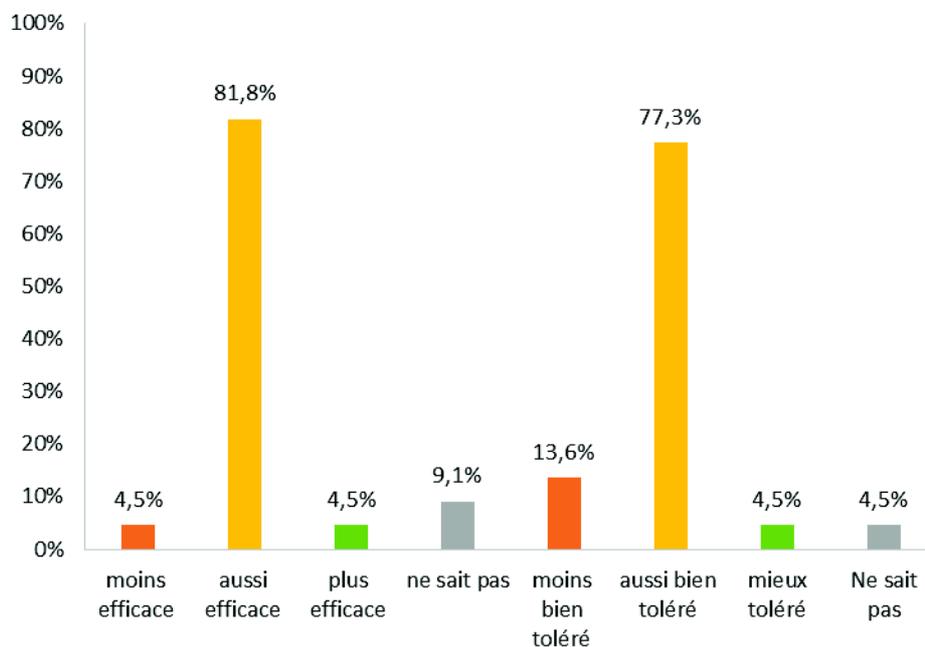


Figure 59 - Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des biosimilaires par les patients interrogés par questionnaire lors d'une visite de suivi habituel

La deuxième partie du questionnaire est orientée sur le traitement et son utilisation notamment le type de dispositif utilisé et sa tolérance. La figure 60 nous indique que 86 % des patients utilisent le stylo injectable et que la satisfaction moyenne des dispositifs est de 7,7/10 avec un minimum à 2/10. La note maximale possible étant de 10.

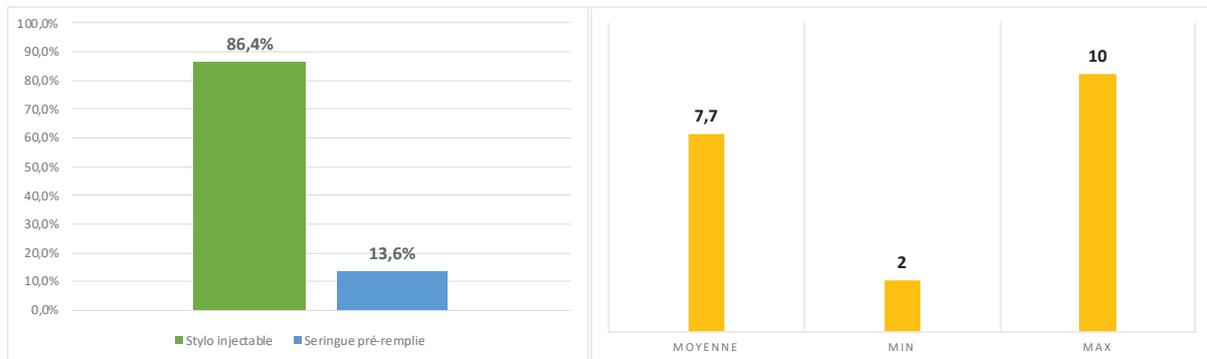


Figure 60 - Dispositif d'injection utilisé (à gauche) et satisfaction patient (à droite) par les patients interrogés par questionnaire lors d'une visite de suivi habituel.

Pour juger de la satisfaction du patient sur le dispositif nous avons interrogé les patients sur la difficulté d'utilisation du dispositif de traitement en le comparant à celui de la molécule de référence. Les résultats sur la figure 61 sont plus hétérogènes. Ainsi, 41% des patients rapportent qu'il n'y a pas de différence entre les deux dispositifs, 31% notent qu'il est plus facile à utiliser tandis que 23% le trouvent moins facile à utiliser.

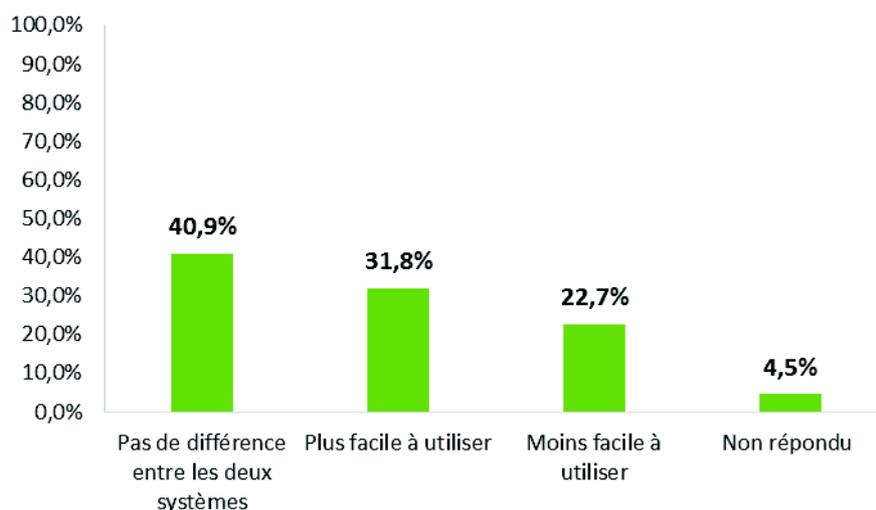


Figure 61 - Comparaison de la difficulté d'utilisation des biosimilaires par les patients interrogés par questionnaire lors d'une visite de suivi habituel

Après s'être interrogés sur la difficulté d'utilisation, nous avons souhaité obtenir le ressenti des patients quant à la douleur lors de l'injection qui peut être un frein à l'adhésion au traitement. Il a été demandé aux patients si les injections avec le biosimilaires étaient moins

douloureuses qu'avec le biomédicament de référence. Dans presque 60% des cas, les patients déclarent que les injections ne sont pas moins douloureuses. Les dispositifs d'injections, bien que faciles à utiliser, semblent être plus douloureux avec les biosimilaires.

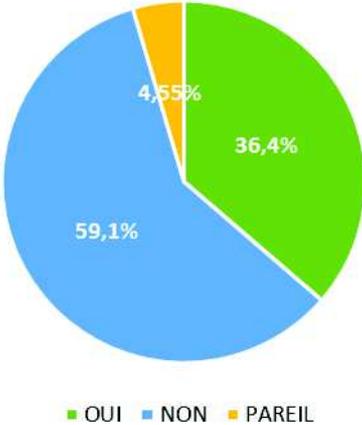


Figure 62 - Comparaison de la douleur lors de l'injection des biosimilaires pour les patients interrogés par questionnaire.

L'utilisation du dispositif est comme nous l'avons décrit au-dessus, un élément clef de l'adhésion au traitement du patient. Nous avons souhaité savoir à travers trois questions, si une information a été donnée au patient et si tel est le cas, par quels professionnels de santé celle-ci a été transmise et enfin si les patients avaient été satisfaits de l'information fournie. Sur le graphique de gauche, nous notons que 95,5 % des patients ont eu une information pour l'utilisation de leur dispositif, cette information a été donnée respectivement dans 50% et 46,2% des cas par un médecin et/ou une infirmière. Ensuite, la satisfaction de l'information recueillie obtient une note de 8,4/10. Les patients semblent donc très satisfaits de l'information communiquée par les professionnels de santé du service.

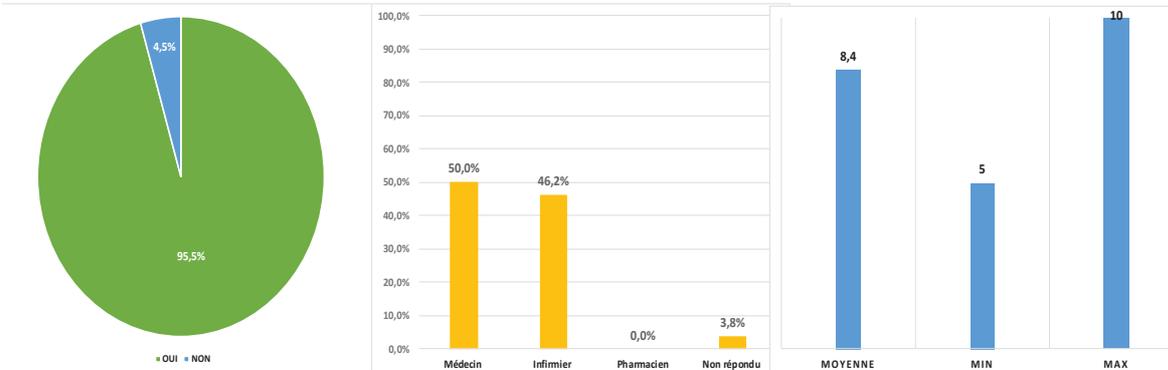


Figure 63 - Informations fournies (gauche), professionnels de santé (milieu) et satisfaction (droite) pour les patients interrogés par questionnaire lors d'une visite de suivi habituelle

Enfin, la dernière partie du questionnaire s'est intéressée à la qualité de vie des patients sous biosimilaires en évaluant l'utilité de leur traitement ; et l'impact de celui-ci sur le quotidien.

Les patients interrogés attribuent une note en moyenne de 8,5/10 à l'utilité de leur traitement, ils le jugent indispensable et affirment qu'il fait partie de leur quotidien. Lorsque nous les interrogeons sur l'impact que celui-ci a dans leur vie, ils donnent une note moyenne de 2,9/10, leur traitement fait partie intégrante de leur vie, ils rapportent une certaine habitude des injections et un bénéfice réel de celles-ci sur leur maladie, faisant passer au second plan le côté contraignant de l'organisation d'un tel traitement dans leur vie quotidienne.

3.5 - Aspects économiques de l'article 51

Après s'être intéressés à l'ensemble des données patients, nous avons réalisé un bilan des consommations des biosimilaires au sein de la région mais surtout au sein du CHU suite à la mise en place de l'article 51.

Les figures 64 et 65 témoignent de l'évolution de la pénétration des biosimilaires depuis juillet 2018. Nous notons une augmentation progressive à partir d'octobre 2018, pour les biosimilaires de l'etanercept. L'augmentation est plus tardive pour les biosimilaires de l'adalimumab mais nous remarquons une augmentation forte depuis octobre 2019.

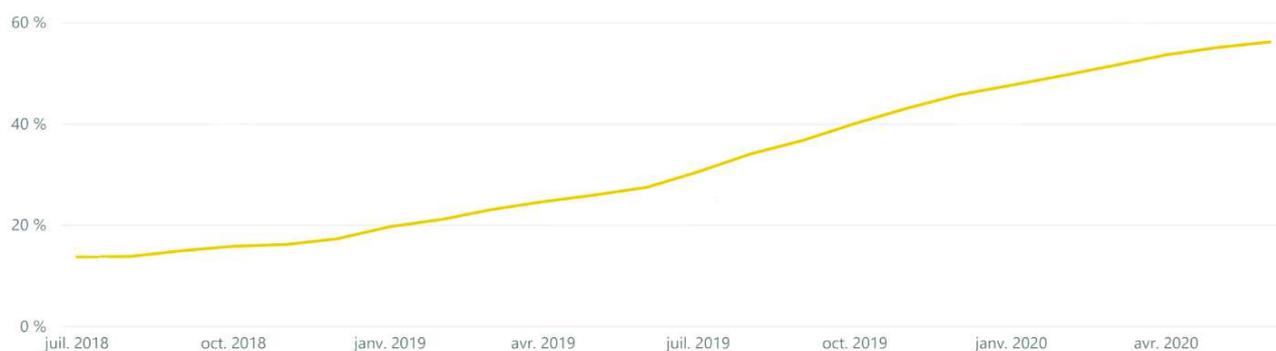


Figure 64 - Evolution de la pénétration des biosimilaires de l'etanercept au CHU de Rouen

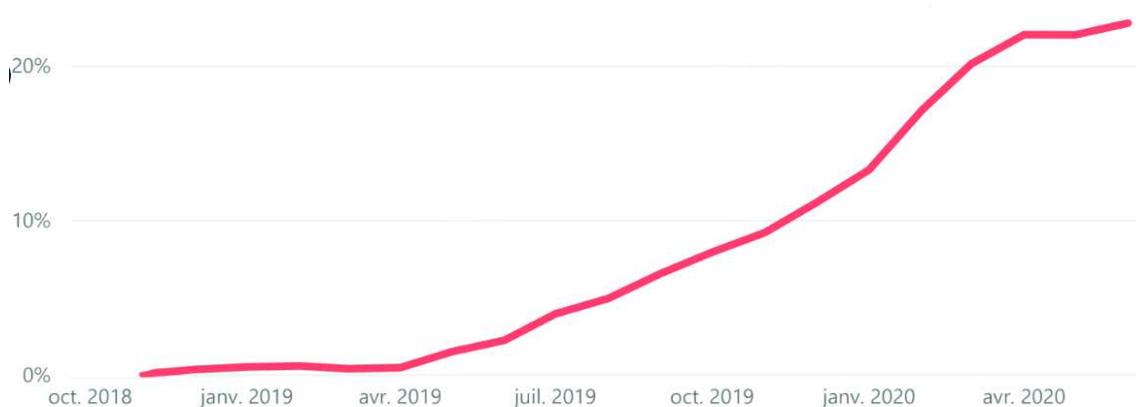


Figure 65 - Evolution de la pénétration des biosimilaires de l'adalimumab au CHU de Rouen

Les consommations des biosimilaires de l'etanercept en unités équivalentes prédominent sur celles du biomédicament de référence (56,2% vs 43,8%) (Figure 66). La part de marché reste cependant plus importante pour le biomédicament de référence (53,5% vs 46,5%).

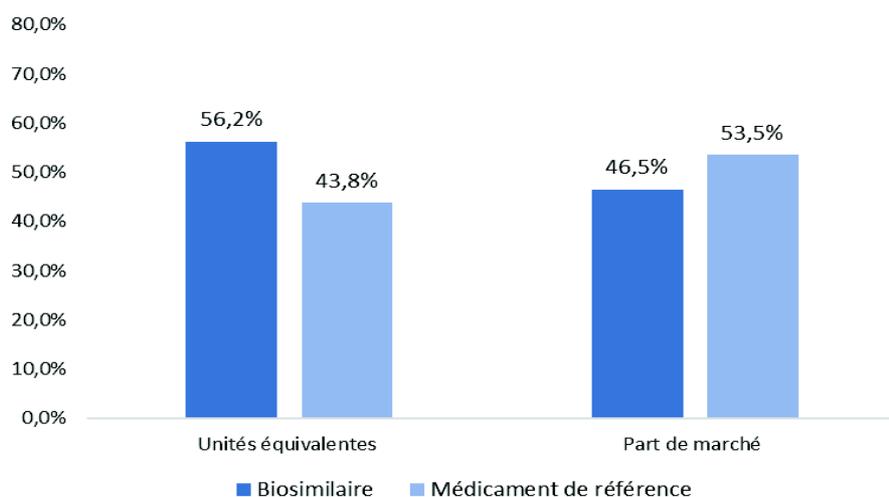


Figure 66 - Consommation et part de marché des biosimilaires de l'etanercept et du médicament de référence au CHU de Rouen

Les consommations des biosimilaires de l'adalimumab en unités équivalentes sont nettement inférieures à celle du biomédicament de référence (22,8% vs 77,2%) (Figure 67). La part de marché reste donc nettement importante pour le biomédicament de référence (70,3% vs 29,7%).

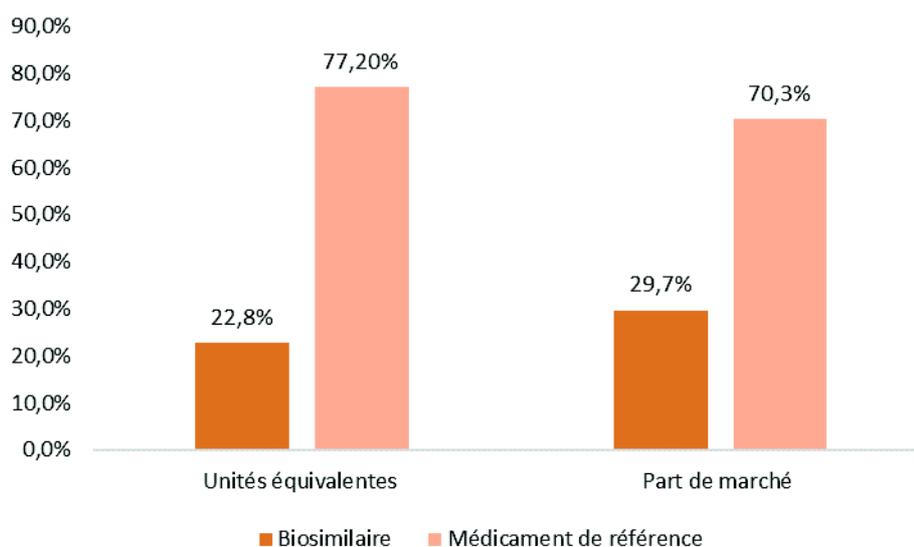


Figure 67 - Consommation et part de marché des biosimilaires de l'adalimumab et du médicament de référence au CHU de Rouen

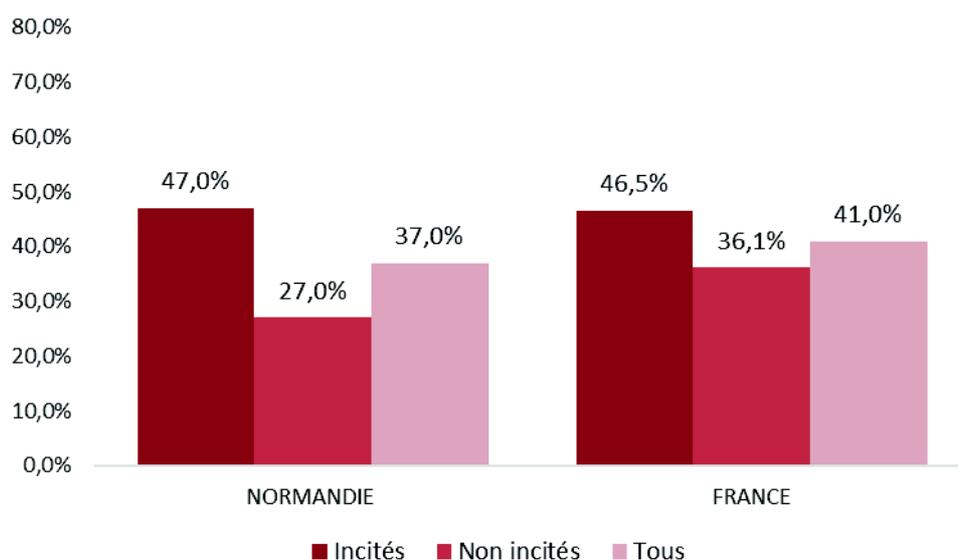


Figure 68 - Taux de recours aux biosimilaires (TRB) de l'etanercept en Normandie et en France

La figure 68 représentant le TRB régional et national de l'etanercept en fonction de la participation ou non des établissements à l'article 51 (incités ou non incités) permet de constater que les établissements incités ont logiquement un TRB plus élevé. Le TRB régional pour les incités est calé sur celui du national (47% vs 46,5%). Le TRB global au niveau régional est moins élevé du fait que les non incités prescrivent moins de biosimilaires. Le TRB du CHU pour l'etanercept s'élève à 56,2% soit 10% de plus que la moyenne nationale pour les incités. En terme de performance le CHU de Rouen se situe à la 2^{ème} place au niveau régional.

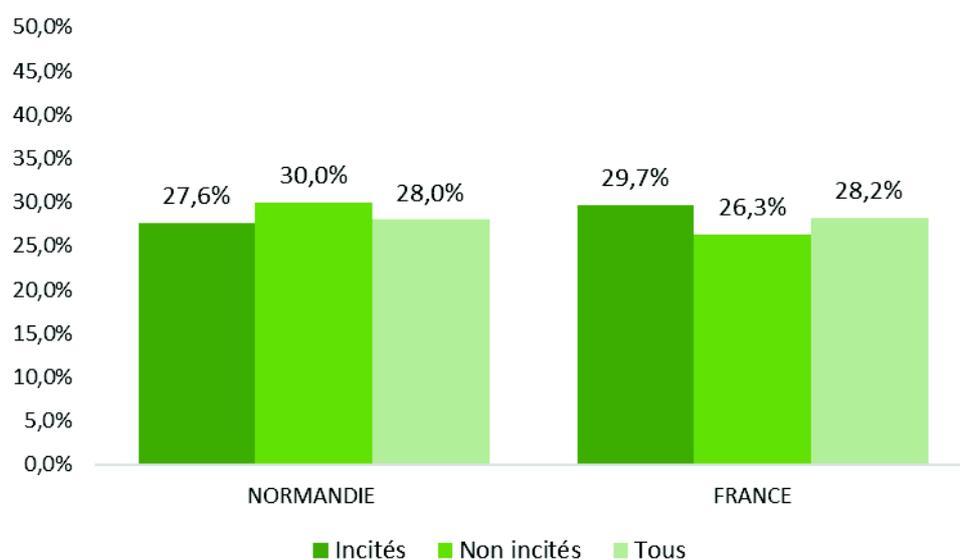


Figure 69 - Taux de recours aux biosimilaires (TRB) de l'adalimumab en Normandie et en France

Si l'on compare au TRB de l'adalimumab les taux sont inférieurs avec une proportion au global de 28%, on note un TRB plus élevé au niveau régional pour les non incités que pour les incités. Le TRB général régional est similaire à celui du TRB national.

Le TRB du CHU pour l'adalimumab s'élève à 22,8% soit 8.4% de moins que la moyenne nationale pour les incités.

DISCUSSION :

Notre travail a deux objectifs majeurs :

- Dans un premier temps, établir un état des lieux des patients traités par biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab dans trois pathologies rhumatismales : la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.
- Dans un second temps, réaliser un retour d'expérience patient quant à la prescription des biosimilaires lors d'un switch.

Plusieurs limites sont à souligner pour le premier objectif. Tout d'abord, la consultation des dossiers patients informatisés ne permet pas un recueil exhaustif des données surtout en consultation de post-introduction des biosimilaires où les scores cliniques et les données biologiques sont peu renseignés. Les comptes-rendus de consultation avant l'introduction de biothérapie sont en revanche, beaucoup plus riches en informations, ce qui explique le nombre d'informations pouvant être retrouvées dans les données collectées.

Les prescripteurs ayant des habitudes de rédaction différentes, les données sont difficilement superposables d'un médecin à l'autre et il est difficile d'obtenir pour l'ensemble des patients les mêmes informations.

Un certain nombre de patients n'ont également pas pu bénéficier d'une visite en post introduction du biosimilaire d'une part car le renouvellement des biothérapies peut être réalisé par un rhumatologue de ville mais aussi en raison de la période de crise sanitaire que nous traversons puisque les consultations ont dû être décalées ou repoussées.

En ce qui concerne le deuxième objectif, l'une des limites est la taille de l'échantillon de patients interrogés. Le questionnaire ayant été distribué en fin d'année 2019, pour avoir un certain recul des patients quant à leur traitement, la crise sanitaire a réduit la possibilité d'obtenir l'avis d'une partie de notre population cible.

En dépit de ces contraintes, les résultats trouvés peuvent être comparés à ceux répertoriés dans la littérature pour notre étude observationnelle.

La première partie de l'étude permet tout d'abord de définir les caractéristiques des patients ayant reçu un biosimilaire en tenant compte de la pathologie et de la nature du traitement (etanercept ou adalimumab) mais aussi en fonction de la prescription en initiation ou en switch.

Les patients traités par etanercept et adalimumab ont un âge médian de 46 et 42 ans respectivement et de 40 ans pour ceux en initiation. Si l'on compare notamment avec l'étude conduite par Freeston et al. (50), qui évoque les caractéristiques des patients atteints de SPA, ils ont une moyenne d'âge de 40 ans ce qui est en accord avec nos résultats. Nous notons, dans cette même étude, que le sexe masculin est largement représenté avec près de 85% d'hommes. Notre étude rapporte des chiffres différents avec une proportion plus importante de femmes 68% contre 32% d'hommes ; cependant, selon une étude récente d'épidémiologie (51), le sexe ratio semble diminuer au cours du temps en lien avec l'amélioration du diagnostic chez les femmes. C'est le cas dans l'étude française (52) datant de 2001 où le sexe-ratio était déjà de 1/1.

L'âge d'apparition des premiers symptômes (51) est dans 80% des cas avant l'âge de 30 ans et seulement pour 5% des cas après 45 ans. Dans notre étude, l'âge médian est de 31 ans soit une valeur en adéquation avec les données épidémiologiques.

L'IMC médian de 27,6 kg/m² relevé dans notre étude, qualifié de surpoids, est un facteur de risque non négligeable comme le démontre l'étude menée par Durcan et al. (53), où un faible effectif de patients ayant une SPA a rapporté des scores plus élevés de handicap (BASFI) et d'activité de la maladie (BASDAI) chez les patients avec un IMC élevé comparativement à ceux ayant un IMC normal (respectivement 4,7 versus 2,5 et 4,8 versus 2,9).

Le tabagisme lui aussi est un facteur de risque à prendre en compte dans notre population puisque 40% des patients sont fumeurs.

En ce qui concerne le statut HLA B27, l'étude de Freeston et al. (50) suggère que le gène HLA -B27 est un marqueur d'agressivité de la maladie il est largement représenté chez les

patients atteints de SPA, avec un taux de 85% à 95% des patients dans les formes axiales alors que sa prévalence est plus faible dans les formes périphériques. Un tel taux n'est pas observé dans notre population puisqu'il est de 43% en moyenne avec des proportions allant de 27,3% (Erelzi) à 100% (Hulio). Ceci peut s'expliquer en partie par le manque de données puisque pour 11 patients le statut HLAB27 n'a pas été renseigné.

Le BASDAI médian retrouvé est largement supérieur à celui noté dans l'étude (50), que ce soit pour la population en initiation comme celle ayant accepté un switch. Les patients de notre étude ont une pathologie plus active et plus sévère, ce qui explique également les résultats notés au niveau des EVA notamment l'EVA asthénie. Les patients semblent se plaindre davantage de l'asthénie que de la douleur. Les réveils nocturnes sont des facteurs pouvant expliquer cette fatigue puisque la plupart, 68% en sont impactés. A ceci s'ajoute le temps de dérouillage matinal médian qui varie de 0 à 60 minutes, qui est particulièrement handicapant dans leur quotidien.

Pour les patients souffrant de SPA (54), les caractéristiques des patients sont donc similaires à celles relevées dans les études si l'on considère l'âge, le sexe ratio, et l'âge d'apparition des symptômes ; en revanche, elles se différencient sur les autres paramètres. Les patients semblent présenter une SPA plutôt active si l'on compare aux études déjà réalisées ; en témoignent les valeurs des EVA et du BASDAI, l'atteinte sacro-iliaque, les réveils nocturnes et la durée du dérouillage matinal ; s'y ajoutent des facteurs de risque non négligeables tels que l'IMC et le tabac qui ont un impact sur l'activité de la maladie et la réponse aux traitements.

Les données sont plus nombreuses dans la littérature (55) concernant les patients atteints de PR puisque les études de non infériorité des biosimilaires (19,20) sont majoritairement réalisés dans l'indication de la PR.

Si l'on compare donc nos résultats à ceux des études de référence, les âges moyens respectivement retrouvés sont de 54,8 ans et de 58 ans. Dans notre cas, l'âge moyen est à comparer à celui des patients ayant accepté un switch, (données disponibles uniquement pour l'etanercept) ; il est légèrement supérieur avec une médiane à 62 ans. Le sexe ratio est

légèrement plus équilibré dans notre population avec 72% de femmes et 28% d'hommes, les résultats retrouvés dans la littérature sont aux alentours de 80% de femmes.

L'IMC moyen dans l'étude (19) est de 26,6 kg/m², soit un IMC un peu plus élevé que celui retrouvé dans notre population puisqu'il est de 25 kg/m² dans notre population « switch », cette valeur peut être discutée puisque les tailles étant très peu renseignées sur les CR informatisés, les IMC n'ont pu être calculés que pour certains patients.

Le tabagisme n'est pas un critère étudié dans les études mentionnées ci-dessus. Les valeurs retrouvées pour les biosimilaires de l'etanercept sont proches de celles des patients ayant une SPA avec un pourcentage de 46,7 % de patients fumeurs. Pour les facteurs de risque tels que le tabac et l'IMC, les valeurs sont similaires dans nos deux populations switch et initiation.

Le facteur rhumatoïde défini dans la partie « résultats » comme un critère contribuant au diagnostic est retrouvé à 78% dans la littérature (19) (20). Ce sont des taux inférieurs que l'on observe dans notre étude pour la population ayant accepté le switch avec une valeur moyenne de 61 % pour les biosimilaires de l'etanercept.

La présence d'anti-corps anti-CCP est étudiée uniquement dans une étude (20) avec un taux de 87,6% ; ce taux est un peu plus élevé que dans notre population puisqu'on observe un taux de 60% chez nos patients.

Si l'on se concentre maintenant sur les caractéristiques de la maladie chez les patients atteints de PR et notamment le bilan biologique : la VS et la CRP sont les deux critères clefs permettant une évaluation de l'inflammation systémique. Si l'on regarde les données de la littérature dans nos études de référence (19)(20), le bilan biologique est comparable à celui de notre population avec des valeurs inférieures à celles retrouvées. Les valeurs de DAS 28 rapportées dans les études de références sont de l'ordre respectivement de 6,5 et de 5,6 soit des valeurs plus importantes que celles trouvées dans notre population ayant accepté le switch. (médiane de 2.2). En effet, les patients ont des PR moins actives que celles référencées dans la littérature ; comme en témoignent également les EVA douleur, maladie et asthénie qui sont respectivement de 3, 3,5 et 5.

En conclusion, les patients atteints de PR au vu des paramètres étudiés sont très similaires à ceux des études mais avec des PR ayant une activité plus modérée.

L'étude (56) est une étude comparant l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de l'Erelzi avec la molécule de référence dans le rhumatisme psoriasique. Dans cette étude, l'âge moyen recensé est de 42 ans, les patients sont plus jeunes que dans notre étude puisque nous retrouvons une valeur médiane pour l'âge de 63 ans pour les patients ayant accepté le switch par biosimilaire de l'etanercept. Concernant le sexe ratio, le nombre de femmes est toujours supérieur à celui des hommes avec 66% contre 33%, en comparaison avec la littérature le nombre de femmes est plus important, le pourcentage d'homme retrouvé dans l'étude de référence est de 59,5%.

On note un âge d'apparition des premiers symptômes en cohérence avec les données de la littérature (57) puisque l'âge retrouvé de 43 ans. En ce qui concerne les facteurs de risque, les patients atteints de RP sont d'anciens fumeurs dans la majorité des cas avec un IMC normal.

Les valeurs du bilan biologique (VS et CRP) sont semblables à celles retrouvées pour la SPA avec des valeurs de VS tout de même inférieures. Les EVA maladie, douleur sont similaires à celles des autres pathologies avec une EVA asthénie plus importante.

Le deuxième volet de notre étude portait sur les modalités de prescription du biosimilaire en termes de choix de la molécule, de dose, de ligne de traitement, de contexte (initiation, switch).

Tout d'abord, les médecins ont prescrit davantage l'Erelzi que le Bénépali. Cette tendance peut être expliquée, en partie, par la participation à un essai thérapeutique de phase IV portant sur le switch de l'Enbrel vers l'Erelzi dans les trois pathologies considérées ici mais aussi et surtout au référencement de cet agent biologique dans la réserve hospitalière permettant sa dispensation et son administration en HDJ. Si l'on rentre dans le détail, en prenant en compte les initiations et les switches, nous remarquons que l'Erelzi est principalement prescrit en initiation, c'est-à-dire chez des patients qui n'ont jamais reçu de biomédicament, ni reçu la molécule de référence de l'etanercept. Un certain nombre d'initiation ont lieu en HDJ afin de s'assurer de la bonne tolérance immédiate du traitement alors que les switches ont plutôt lieu dans l'unité de consultations. Le Bénépali, quant à lui, est largement prescrit lors des switches chez les patients atteints de SPA. Ces résultats sont

plus marqués dans la PR avec près de 92% des patients switchés qui bénéficient du Bénépali. Cette différence de prescription des deux molécules est certainement due à la commercialisation plus ancienne de celui-ci qui date de juin 2016 alors que l'Erelzi a été mis sur le marché un an plus tard en juin 2017.

A noter que chez les patients atteints de RP, le taux d'initiation et de switch est le même pour les deux molécules avec une majorité d'initiation.

Les posologies prescrites concordent avec celles figurant dans les RCP (12,13,15–17) des différents biosimilaires pour les trois pathologies. Chez la grande majorité des patients atteints de SPA en initiation, on retrouve des posologies de 50 mg d'etanercept toutes les semaines. Quelques patients ayant switché bénéficient de prescriptions tous les 10 jours ou toutes les deux semaines. Les injections sont donc plus espacées dans le temps témoignant d'un bon équilibre des pathologies.

Enfin si l'on considère les lignes de traitements chez les patients atteints de SPA, PR et RP, une majorité des traitements est prescrite en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne de biothérapie ce qui est en accord avec les recommandations (46) nationales qui privilégient les traitements par anti-TNF alpha lors de la mise sous biomédicament dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Concernant les biosimilaires de l'Adalimumab, les patients atteints de SPA sont en grande majorité sous Amgevita. Là encore, les 2 arguments pouvant expliquer cette sur-représentation de l'Amgevita sont la date de commercialisation plus tardive de l'Hulio et de l'Imraldi (58) et le référencement de cette molécule permettant son administration en HDJ. Les RCP des posologies de 40 mg toutes les deux semaines sont très suivies puisqu'en moyenne 85% des prescriptions répondent à ces exigences. Ces résultats ne sont pas surprenants puisque les traitements sont largement initiés par Amgevita. A noter que pour un patient sous Imraldi ayant switché, la posologie est de 40 mg toutes les semaines, témoignant d'un équilibre plus précaire de la pathologie.

Amgevita est un biosimilaire largement prescrit en initiation contrairement à l'Imraldi utilisé pour deux patients sur trois en switch. De ce fait, ces traitements sont utilisés essentiellement en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement comme indiqué dans les recommandations.

Pour les patients suivis pour une PR, l'Amgevita reste la molécule la plus prescrite. Les patients ayant switché, bénéficient d'un espacement de leurs cures, signe d'une bonne réponse clinique.

Les traitements sont prescrits majoritairement en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne de biothérapie selon les recommandations.

Pour le RP (59) seuls deux patients ont été recensés, les données retrouvées concordent avec celles observés pour la SPA et la PR.

Le troisième chapitre était consacré à la tolérance et à l'efficacité des traitements dans deux contextes différents (initiation, switch) dans chacune des pathologies étudiées. L'analyse permet de conclure que les patients sous biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab en initiation arrêtent sensiblement plus le traitement que les sujets ayant réalisé un switch. L'introduction d'un biomédicament, traitement contraignant, et souvent lié à plus d'effets indésirables que les traitements conventionnels, peut expliquer ce taux d'arrêt plus important. Les raisons de l'arrêt des traitements sont majoritairement pour les trois pathologies : les effets indésirables, l'échec primaire et l'échappement secondaire.

Ces résultats sont observés aussi bien pour les patients ayant bénéficié d'un biosimilaire de l'etanercept ou de l'adalimumab.

Ces arrêts de traitement, notamment pour absence d'efficacité ou perte d'efficacité sont également à mettre en corrélation avec la sévérité de la pathologie puisque comme vu précédemment les patients atteints de SPA ont des pathologies plus sévères que celles recensées dans les études au vu des scores cliniques rapportés. Ces arrêts de traitement restent cependant rares.

Les pourcentages d'effets indésirables pour les patients ayant switché par biosimilaires de l'etanercept dans la SPA et la PR sont respectivement de 13% et 15%. Ce taux est légèrement inférieur à celui de 20% rapporté dans la littérature. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le switch n'est pas imposé à tous les patients mais plutôt effectué à la discrétion du praticien en accord avec le patient (décision partagée). Celui-ci n'est pas systématiquement proposé à tous les patients mais plutôt à ceux qui avaient un profil plus enclin à accepter un tel changement. Les effets indésirables rapportés sont un peu plus nombreux chez les patients en initiation ceci peut également être expliqué par les raisons évoqués ci-dessus lors de l'arrêt du traitement. Les effets indésirables rencontrés sont ceux décrits par les RCP

aussi bien pour le SPA que pour la PR avec principalement des infections intercurrentes, des lésions cutanées de type érythémateuses, des réactions au point d'injections, des troubles digestifs...

Le retour à la molécule initiale est très peu observé dans les trois pathologies.

En effet, les raisons d'arrêt de traitement en switch étant souvent dûes à un échappement secondaire, le retour à la molécule initiale n'est pas pratiqué. Cet échappement secondaire entraîne souvent un changement de biomédicament.

Si l'on analyse les paramètres cliniques, pour les personnes bénéficiant d'une initiation notamment, nous constatons une amélioration/maintien plus important que pour le switch et notamment pour les patients sous adalimumab (prescription plus importante en initiation). Ceci s'explique par le fait que les patients bénéficiant d'un switch sont déjà équilibrés avec des niveaux d'EVA, de BASDAI, de DAS 28 CRP et d'inflammation systémique inférieurs à ceux observés en initiation. Ces résultats sont flagrants pour la PR avec un certain nombre de patients que nous pouvons qualifier « en rémission ». Le but du switch est donc de garder un maintien de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Il est important de noter que pour quelques patients en rémission notamment dans la SPA, les EVA douleur et malade se dégradent ceci peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de pathologies modérément actives contrairement à la PR.

Le questionnement des patients sur leur niveau de connaissances de la maladie, de leur traitement, des biosimilaires ainsi que sur leur qualité de vie apporte un certain nombre d'informations intéressantes même si celles-ci sont à nuancer au vu du nombre limité de questionnaires remplis. Sur l'ensemble de la file active de patients ayant switché vers un biosimilaire sur la période d'étude, la proportion de patients ayant renseigné ce questionnaire est de 41%.

L'analyse des questionnaires permet de constater que les patients initialement sous ENBREL ont bénéficié le plus souvent d'un switch par Bénépali, pour les raisons déjà évoquées précédemment. Les retours de patients sous biosimilaires de l'Adalimumab sont moindres ; en effet l'appel à projets pour ces biosimilaires a été mis en place 6 mois plus tard et de

nombreux patients ont été switchés en début d'année 2020, ne laissant que peu de recul vis à vis de ce traitement.

La pathologie la plus représentée est la SPA. Ce résultat était fortement prévisible, puisque nous avons recensé un nombre de patients entre deux et quatre fois plus important que celui des groupes atteints respectivement de PR ou de RP.

Il était également important d'évaluer le niveau de connaissances des patients sur leur maladie et de leur traitement. Avec une moyenne de 7,7/10, nous pouvons estimer que les patients ont une bonne connaissance de leur pathologie et de leurs thérapeutiques. Ceci permet de conclure d'une part que les patients se sentent concernés par leur traitement et s'informent sur celui-ci et d'autre part que les différents professionnels de santé qui les entourent, qu'il s'agisse des médecins, des infirmières mais aussi des pharmaciens cliniciens, leur délivrent également, via les séances d'éducation thérapeutique, des informations et des compétences pour gérer leur traitement.

Nous avons vu dans la première partie qu'il pouvait exister un effet nocebo lors de l'introduction du biosimilaire. Celui-ci est souvent dû à un manque de connaissance sur les biosimilaires. Ce dernier ainsi que le manque d'explications peuvent nuire à l'adhésion du patient et conduire à l'échec thérapeutique. Dans la première partie du chapitre 3.2, nous avons également souligné l'importance des connaissances du praticien et leur manière d'aborder l'introduction du biosimilaire. Dans l'étude menée par Frantzen et al (29), pour 70,6% des patients qui avaient switché, le mot « biosimilaire » avait été prononcé. Dans notre étude, ce sont seulement 36,4 % des patients qui avaient entendu le terme biosimilaire. Le terme biosimilaire est donc peu utilisé pour aborder le switch, il s'agit sûrement d'un choix des prescripteurs de ne pas évoquer ce terme, qui pourrait induire une certaine inquiétude à l'image de ce qui s'est produit avec les génériques.

Une enquête auprès des praticiens permettrait de connaître le verbatim utilisé pour évoquer le changement de molécule.

Néanmoins, certains éléments ressortent de ces questionnaires. En effet, les termes de coût et d'efficacité sont largement mentionnés dans les réponses des patients. Les prescripteurs sensibilisent les patients au coût engendré par les biomédicaments et aux économies

généralisées par la prescription des biosimilaires. Les patients sont donc soucieux des coûts économiques engendrés par leurs thérapeutiques. Le terme « efficacité », qui est aussi le plus évoqué, renvoie à l'une des préoccupations des patients qui porte sur le maintien de cette efficacité ; en effet, les prescripteurs souhaitent rassurer les patients en leur assurant « une même efficacité pour un coût moindre ».

Le terme de tolérance est employé dans 19% des cas, il semblerait donc que les médecins utilisent moins ce terme dans leur approche du switch. Lorsqu'il est utilisé, les prescripteurs évoquent aux patients une tolérance comparable à celle du biomédicament de référence.

La méthode de fabrication et l'innovation ne semblent quasiment pas expliquées lors de l'entretien avec le patient. La méthode de fabrication est sans doute un élément plus complexe à décrire pour les prescripteurs et plus difficile à appréhender par les patients.

L'innovation est sans doute aussi un terme moins justifiable auprès des patients pour évoquer le switch mais il n'est pas exclu que ce terme soit utilisé pour évoquer les innovations thérapeutiques qui pourraient être envisagées grâce aux économies de santé généralisées par la prescription des biosimilaires.

Après s'être intéressés aux connaissances des patients et aux termes utilisés pour évoquer le switch, nous avons voulu connaître l'avis des patients sur les biosimilaires en termes d'efficacité, tolérance et de modalités d'utilisation. Dans une très grande majorité c'est à dire à 81% des cas les patients considèrent le traitement comme aussi efficace, il y a donc un maintien de l'efficacité entre la biothérapie de référence et le biosimilaire.

Dans 77% des cas, les patients le considèrent comme aussi bien toléré. La tolérance est légèrement plus controversée que l'efficacité. Les effets indésirables ne semblent toutefois pas être mis en exergue avec les biosimilaires.

Les dispositifs d'injection prescrits (60) pour les patients sont essentiellement les stylos injectables pour 86,4 % des cas. Les patients sont satisfaits de ce dispositif avec une estimation à 7,7/10 ce qui est une note relativement bonne. Lorsque l'on compare le dispositif à celui de la biothérapie de référence, les avis sont plus contrastés dans la mesure où 40,9% des patients qui estiment qu'il n'y a pas de différence entre les deux systèmes, 32% que le dispositif est plus facile à utiliser et enfin 28% déclarent que le maniement du dispositif du biosimilaire est plus difficile. Enfin les patients rapportent une injection plus douloureuse dans presque 60% des cas. Ces données sont intéressantes car la douleur à

l'injection peut être un motif d'arrêt de traitement. Il est donc important de prévenir les patients de la douleur pouvant être ressentie lors des injections.

Cette information nous permet de rebondir sur la suite des résultats en évoquant les informations fournies sur l'utilisation du traitement. Dans 95,5% des cas les patients ont reçu une information délivrée par un professionnel de santé. Celui-ci est dans 50% des cas un médecin et dans 46,2% des cas un infirmier. La satisfaction moyenne des patients quant à l'information donnée est de 8,4/10. Les professionnels de santé du service apportent donc une information de qualité aux patients comme en témoigne leur note de satisfaction. La complémentarité des informations fournies (médecin, infirmier), est une force à valoriser dans la prise en charge du patient. Le rôle du pharmacien n'est pas évoqué dans les réponses des patients, mais l'implication d'un pharmacien clinicien dans l'éducation thérapeutique centré sur le biomédicament et les traitements associés dans le service datant de la fin d'année 2019, le recul n'est pas suffisant pour évaluer son impact.

Enfin, les données relevant de la qualité de vie des patients sont rassurantes. Tout d'abord s'agissant de l'utilité de leur traitement, les patients estiment en moyenne à 8,5/10 la nécessité de leur traitement. Ils sont parfaitement conscients du caractère indispensable de leur thérapeutique. Au-delà de l'utilité de leur traitement, nous avons souhaité aussi connaître la réalité de l'utilisation du traitement au quotidien et connaître l'impact de celui-ci dans leur vie. Même s'il s'agit d'un traitement relativement contraignant avec la réalisation d'injection toutes les semaines ou toutes les deux semaines, les patients rapportent une note de 2,9/10 pour évaluer l'impact du biomédicament dans leur vie. Il s'agit d'un score peu élevé car les patients évoquent dans leur réponse une certaine routine et habitude dans la gestion de leur traitement qui pour eux fait maintenant partie de leur vie quotidienne.

En considérant toutes ces données-patient, il apparaît tout à fait pertinent d'envisager l'interchangeabilité d'une molécule princeps en un biosimilaire lorsque leur pathologie le permet, c'est-à-dire lorsqu'elle est bien contrôlée.

L'article 51 est par ailleurs un tremplin pour la prescription des biosimilaires, et les résultats obtenus semblent conclure qu'ils sont efficaces et plutôt bien tolérés, sans aucun préjudice pour le patient.

D'un point de vue économique, l'article 51 a permis une augmentation du TRB pour l'adalimumab et l'etanercept au CHU, cette incitation ayant permis d'atteindre les TRB nationaux. Le TRB de l'adalimumab au sein du CHU peut s'expliquer par une arrivée plus tardive des biosimilaires de l'adalimumab notamment pour Hulio et Imraldi, l'appel à projet étant également réalisé plus tardivement pour ces biosimilaires.

Les simulations réalisées au vu des dernières consommations notamment pour l'adalimumab permettrait une incitation financière conséquente pour le CHU de Rouen.

CONCLUSION

Les biosimilaires, malgré les croyances des patients et des praticiens, ont désormais leur place dans la prise en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques au sein du CHU de Rouen, tant dans l'initiation que dans l'interchangeabilité.

Les croyances semblent évoluer au fil du temps et la participation à des appels à projets tels que l'article 51 ne fait qu'y contribuer.

La population traitée au sein de notre CHU est semblable à celles étudiées dans la littérature avec des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques proches. Même si le manque de données cliniques en post introduction du biosimilaire reste une faiblesse de notre étude, la tolérance et l'efficacité des biosimilaires correspond à celles décrites dans les études.

Le retour patient est un atout majeur dans cette étude puisqu'au-delà des paramètres strictement cliniques, les croyances des patients et leurs ressentis face à leurs thérapeutiques sont primordiales. Malgré les idées reçues sur les biosimilaires, les patients acceptent largement le traitement et témoignent de l'équivalence tant d'un point de vue efficacité que tolérance avec leur biomédicament de référence.

Cette évaluation permet également de mettre en avant la confiance et la connaissance transmises par les professionnels de santé qui les entourent.

Les patients sont largement sensibilisés au coût de leur traitement puisque c'est le premier argument dont ils font part pour l'acceptation des biosimilaires tout en se souciant de leur efficacité.

L'article 51 a largement contribué à l'essor des prescriptions de biosimilaires au sein de notre CHU, puisque le TRB atteint aujourd'hui respectivement pour l'etanercept et l'adalimumab, 56.2% et 22.8%. Le TRB est encore au deçà des objectifs fixés par l'appel à projets notamment pour l'adalimumab, même s'il progresse fortement ces derniers mois. Ces résultats encourageants en termes d'efficacité et de tolérance sont un argument de plus pour atteindre les objectifs fixés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les biomédicaments : cadre général [Internet]. Disponible sur : <http://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments1.pdf>
2. Prugnaud J-L, Trouvin Jean-Hugues. Les Biosimilaires. 2011. 146p (Springer).
3. Bioproduction de protéines thérapeutiques [Internet]. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/abs/2009/06/medsci2009252sp18/medsci2009252sp18.html>
4. Argentin L, Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique. 2014.
5. Girault D, Trouvin J-H, Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, Bergmann J-F, et al. Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. Therapies. janv 2015; vol. 70; p37-46.
6. L5121-1-15 du CSP-Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000029962685/2014-12-25/>
7. Article 10 de la directive 2001/83/CE [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf
8. Goubé M. La polyarthrite rhumatoïde et anti-tnf α : mise en place d'une fiche d'information à l'usage des pharmaciens d'officine [Internet]. 2017, 102p. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01486109/document>
9. Tan JK, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Gottlieb AB. Mechanisms of action of etanercept in psoriasis. J Investig Dermatol Symp Proc. mai 2007; vol 12; p38-45.
10. Mode d'action etanercept [Internet]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Etanercept__ENBRELJ_.html
11. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol. janv 2008; vol.214 : p149-160.
12. RCP Bénépali [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146235/anx_146235_fr.pdf
13. RCP Erelzi [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_fr.pdf

14. Schéma molécule Adalimumab [Internet]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/le-choix-et-le-bon-usage-des-anti-tnf>
15. RCP Amgevita [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_fr.pdf
16. RCP Hulio [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hulio-epar-product-information_fr.pdf
17. RCP Imraldi [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_fr.pdf
18. Etat des lieux de la prescription des biosimilaires [Internet]. ANSM, 2020 Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/content/download/88209/1110173/version/1/file/Rapport-biosimilaires-2mai2016.pdf>
19. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* janv 2017; vol. 76, p51-57.
20. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* oct 2017; vol. 76, p1679-1687.
21. P.Brault, État des lieux de la réglementation relative à la prescription et à la délivrance des médicaments biosimilaires, analyse des politiques de santé, des enjeux économiques et des stratégies industrielles mises en œuvre pour favoriser leur développement, 2019, 110p.
22. ANSM interchangeabilité [Internet]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/>
23. Astier A. Interchangeabilité et substitution des biosimilaires. *Ann Pharm Fr.* juill 2020;78(4):277-84.
24. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs.* avr 2017; vol.31, p83-91.
25. Article 47 LFSS 2014 [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=7AF1D28FE68D314BA14DD381EEBF61A0.tplgfr31s_2?idArticle=JORFARTI000028373309&cidTexte=JORFTEXT000028372809&dateTexte=29990101&categorieLien=id

26. Liste des biosimilaires autorisés par l'ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/>
27. Article 29 avant projet de loi de la LFSS 2020 [Internet]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2296_projet-loi#B1436641368
28. Greville-Harris M, Dieppe P. Bad Is More Powerful than Good: The Nocebo Response in Medical Consultations. *Am J Med.* févr 2015; vol. 128, p126-129.
29. Frantzen L, Cohen J-D, Tropé S, Beck M, Munos A, Sittler M-A, et al. Patients' information and perspectives on biosimilars in rheumatology: A French nation-wide survey. *Joint Bone Spine.* juill 2019; vol 86, p491-496.
30. Scherlinger M, Pellegrin J-L, Germain V, Lazaro E, Duffau P, Schaefferbeke T. Les biosimilaires en France, bien en comprendre les enjeux pour bien les utiliser. *Rev Médecine Interne.* janv 2019; vol 40, p5-8.
31. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 20 déc 2012; vol. 120, p5111-5117.
32. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *mAbs.* 17 févr 2017; vol.9 : p384-391.
33. On behalf of the CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations"), Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, et al. Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs.* déc 2016; vol. 30: p585-592.
34. Yoo DH. The rise of biosimilars: potential benefits and drawbacks in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* août 2014; vol 10, p981-983.
35. Bocquet F. Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Editions de santé ; 2015. 214 p. (Hygiéa).
36. Raizon F. Environnement réglementaire des biosimilaires et impact sur la stratégie d'accès sur les marchés européens, analyse et perspectives. 2014.
37. DREES conso des biosimilaires [Internet]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1123.pdf>
38. Évolutions et évènements influençant la consommation française des biothérapies indiquées en rhumatologie de 2007 à 2012 [Internet]. Disponible sur : https://www.synprefh.org/files/archives/hopi2014_poster-173.pdf

39. Consommation etanercept [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/4b_Donnees-regionales-relatives-aux-consommations-des-medicaments-biosimilaires-VD-diapos-et-scripte.pdf
40. Article 51 [Internet] (2019). Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_conseil_strategique_article_51_2019.pdf
41. Circulaire du 13 avril 2018 [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur : http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/05/cir_43337.pdf
42. Arrêté du 12 février 2019 [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038129827/>
43. Impact de l'obésité sur les rhumatismes inflammatoires : incidence, symptomatologie et réponse thérapeutique [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24199.pdf>
44. Tabac et spondyloarthrite [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20323.pdf>
45. COFER. Rhumatologie 2018. 6ème édition. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson; 2018. 562 p.
46. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2018; vol. 85(3), p275-284.
47. Wendling D, Guillot X, Gossec L, Prati C, Saraux A, Dougados M. La rémission est associée à la CRP et au tabagisme dans la spondyloarthrite axiale débutante. La cohorte DESIR. *Rev Rhum*. mars 2018; vol. 85, p178-182.
48. Comprendre la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoïde>
49. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified stanford health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum*. nov 1983 ;vol 26, p1346-1353.
50. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Spondylarthrite ankylosante, positivité de HLA-B27 et utilisation des biothérapies. *Rev Rhum*. mars 2007; vol. 74 :p232-236.
51. Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm*. juin 2013; vol. 52, p1-5.
52. Saraux A. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2005, vol. 64, p1431-1435.

53. Durcan L, Wilson F, Conway R, Cunnane G, O'Shea FD. Increased body mass index in ankylosing spondylitis is associated with greater burden of symptoms and poor perceptions of the benefits of exercise. *J Rheumatol.* déc 2012, vol. 39, p.2310-2314.
54. Spondylarthrite_ankylosante_et_maladies_apparentees_fiche_2017.pdf [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Spondylarthrite_ankylosante_et_maladies_apparentees_fiche_2017.pdf
55. Polyarthrite_rhumatoide_et_maladies_apparentees_fiche_2017.pdf [Internet]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Polyarthrite_rhumatoide_et_maladies_apparentees_fiche_2017.pdf
56. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* avr 2017, vol. 176, p928-938.
57. Prévalence du rhumatisme psoriasique [Internet]. Disponible sur : http://umvf.omsk-osma.ru/rumatologie/2eme_cycle/items/item_123.htm
58. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2018, vol. 70, p40-48.
59. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* oct 2018; vol. 5 p537-544.
60. Von Richter O, Skerjanec A, Afonso M, Sanguino Heinrich S, Poetzl J, Woehling H, et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. *Br J Clin Pharmacol.* 2017, vol.83, p732-741.

ANNEXE

ANNEXE 1 :

QUESTIONNAIRE PATIENTS BIOSIMILAIRES

Connaissances de la maladie et du traitement

1. Quelle est la maladie, dont vous souffrez ?

2. Estimez-vous connaître votre maladie ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 : aucune connaissance de ma maladie → 10 : connaissance parfaite de ma maladie

3. Quel traitement prescrit par votre rhumatologue prenez-vous ?

4. Vous a-t-on déjà parlé de biosimilaire ?

OUI NON

5. Lorsque votre rhumatologue vous a proposé de changer de molécule, quels sont les points qui ont été abordés avec vous ?

- Efficacité
- Tolérance (effets secondaires...)
- Coût
- Méthode de fabrication
- Innovation
- Autres (préciser) :

6. Si oui, que pensez-vous de l'efficacité du traitement que vous recevez actuellement ?

- Il est aussi efficace que le traitement d'origine
- Il est plus efficace que le traitement d'origine
- Il est moins efficace que le traitement d'origine
- Je ne sais pas

7. Si oui, que pensez-vous de la tolérance du traitement que vous recevez actuellement ?

- Il est aussi bien toléré que le traitement d'origine
- Il est mieux toléré que le traitement d'origine
- Il est moins bien toléré que le traitement d'origine
- Je ne sais pas

|
Qualité de vie

14. Comment évaluez-vous l'utilité de votre traitement ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 : inutile → 10 : indispensable

15. Votre traitement vous impacte-t-il dans la vie au quotidien ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 : aucun impact → 10 : impact

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



DUHAMEL Elise

Utilisation en vie réelle des biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab chez les malades atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques – Retour d'expérience dans un centre hospitalier depuis la mise en place de l'article 51.

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 157 p.

RESUME :

La prescription des biosimilaires en France peine à croître depuis maintenant quelques années. Malgré les études démontrant leur efficacité et leur tolérance, leur consommation reste en dessous des objectifs gouvernementaux. Les idées reçues à leur égard sont nombreuses chez les professionnels de santé mais surtout chez le patient entraînant « l'effet nocebo ».

L'article 51 promeut leur prescription en faisant bénéficier aux établissements d'une rémunération incitative leur permettant d'investir dans de nombreux projets au sein de leurs services.

L'objectif de ce travail est double :

- Réaliser une étude descriptive de la population placée sous biosimilaires de l'etanercept et de l'adalimumab depuis la mise en place de l'article 51 en établissant les caractéristiques patients, en étudiant leur efficacité et leur tolérance.
- Recueillir l'avis des patients ayant bénéficié d'un switch entre le biomédicament de référence et son biosimilaire.

Les patients ont été inclus depuis le début de l'appel à projet à savoir octobre 2018 jusqu'en août 2020. Ce sont 127 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme psoriasique qui ont été inclus. Cette étude rétrospective a permis de montrer que les résultats rapportés dans les études cliniques sont comparables à ceux de l'utilisation en vie réelle. Elle met également en avant, les croyances et le ressenti des patients face à leur traitement en témoignant d'une efficacité et d'une tolérance comparable avec une prise de conscience du coût de leurs thérapies.

L'article 51 est un tremplin pour l'essor des biosimilaires qui ont vu leur consommation nettement augmentée ces deux dernières années à l'hôpital entraînant un gain économique et le développement de nouveaux projets au sein du service de Rhumatologie. L'enjeu économique de ces prescriptions hospitalières exécutées en ville n'est pas seulement à l'hôpital mais aussi en ville. Leur utilisation dans ce secteur, à long terme, mérite une attention toute particulière.

MOTS CLES : BIOSIMILAIRES - RHUMATOLOGIE - TOLERANCE- EFFICACITE – NOCEBO

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Pharmacien, PU-PH
Membres : Mr VITTECOQ Olivier, Médecin, PU-PH
Mr LEQUERRE Thierry, Médecin, PU-PH
Mr ALLENET Benoit, Pharmacien, PU-PH
Mme CHENAILLER Catherine, Pharmacien, PH

DATE DE SOUTENANCE : 12 octobre 2020

