

ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS

Impact of the interchangeability of infliximab biosimilars on the efficacy in patients followed for chronic inflammatory bowel disease within the gastroenterology department of CHU Mustapha Pacha.

Manel BELKHATIR , Cherifa GOUASMIA , Assia GUENANE , Rania HAFED , FATIMA ZOHRA AGOUNE, Kafia BELHOCINE

Service de gastroentérologie CHU MUSTAPHA PACHA faculté de pharmacie , Alger , Algérie.

ABSTRACT

Introduction. Infliximab (IFX) is a monoclonal antibody used in the treatment of chronic inflammatory bowel disease (IBD). Interchangeability is the medical practice of replacing one drug with another that is expected to produce the same clinical effect. Products intended for the treatment of inflammatory bowel diseases, such as infliximab, are dispensed according to the availability of products at the level of the central hospital pharmacy, which imposes interchangeability at the level of the user department. The lack of clinical data on this practice prompted us to evaluate the impact of the interchangeability of different infliximab molecules (originator and biosimilars) on efficacy, tolerability and the occurrence of adverse events in patients with IBD in the Gastroenterology Department of the MUSTAPHA PACHA CHU.

Methods and materials. This is a monocentric observational study with retrospective data collection, carried out in the Gastroenterology Department of UNIVERSITY HOSPITAL OF MUSTAPHA PACHA using a data collection sheet filled from the patient's medical record and/or EXCEL file in collaboration with clinicians. Significance was calculated using the Fisher exact statistical test and the MC'namer test for assessment of maintenance of clinical and biological response before and after treatment interchangeability. Significance was assessed at $P < 0,05$. Results: The study compared the clinical and biological response of patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) before and after interchangeability. Results showed that there was no significant difference in the clinical status of Crohn's disease patients ($p = 0,527$), and that the four patients with ulcerative colitis in remission maintained the same profile after interchangeability. The Fisher exact test also showed that the variation in CRP value ($P = 0,133$) and Hb level ($P = 0,167$) were not significant.

Conclusion. Interchangeability has no impact on the clinical and biological status of IBD patients.

ARTICLE HISTORY

Received 06 Oct 2024

Accepted 16 Nov 2024

KEYWORDS

Interchangeability, biosimilars, Infliximab, inflammatory bowel diseases (IBD), Faculty of Pharmacy, Mustapha Pacha University Hospital

CORRESPONDING AUTHOR

Manel Belkhatir

Manel.belkhatir@gmail.com

1. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) englobent la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et les colites indéterminées (CI), souvent diagnostiquées entre l'âge de 15 et 30 ans (1). Elles se manifestent par une inflammation de la paroi intestinale, une réactivité excessive du

système immunitaire de l'appareil digestif, et une altération de la composition du microbiote intestinal (2). Ces pathologies multifactorielles évoluent par poussées entrecoupées par des périodes de rémission. Elles sont traitées dans le but d'induire et de maintenir la rémission clinique, biologique et endoscopique (3). L'évaluation de l'activité des MICI sur le plan clinique se fait

par la surveillance de la symptomatologie et le calcul des scores cliniques. Le dosage et l'évaluation du taux de la protéine c réactive (CRP), de la Calprotectine fécale et de l'hémoglobine est effectué régulièrement pour le suivi de l'activité biologique de la maladie. Une endoscopie est réalisée en général chaque 06 mois en vue de l'évaluation de l'état de la muqueuse digestive (4). Les anti-TNF-alpha sont couramment utilisés comme traitement de choix pour les maladies inflammatoires de tube digestif, en raison de l'implication du TNF-alpha comme cytokine inflammatoire jouant un rôle clé dans la physiopathologie des MICI (5). En Algérie, on dispose de trois molécules : l'ADALIMUMAB, l'INFLIXIMAB et GOLIMUMAB (6). L'Infliximab (IFX) est un anticorps "chimérique" de type IgG1, composé à 75 % de cellules humaines et à 25 % de cellules de souris. Ce médicament a obtenu son AMM en 1999 (7), il s'est avéré efficace pour améliorer les résultats cliniques des patients atteints de MICI et réduire le taux d'interventions chirurgicales et d'hospitalisations. Après l'expiration des brevets des produits d'origine (princeps), le développement des biosimilaires a rapidement augmenté, offrant ainsi une alternative moins coûteuse pour les patients et les systèmes de sécurité sociale (8). Le CT-P13 (REMSIMA®) a été le premier biosimilaire de l'IFX approuvé en 2014 par la FOOD AND DRUG ADMINISTRATION AMÉRICAINE (FDA) et l'Agence européenne des médicaments, sur la base de données provenant de deux essais contrôlés randomisés dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante qui ont montré des résultats équivalents entre l'IFX princeps et le CT-P13. Depuis lors, de nouveaux biosimilaires d'IFX ont été développés et approuvés (9) (10) (11). Au niveau de l'Union européenne (UE), l'interchangeabilité désigne : «la possibilité de remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique. Il peut s'agir de remplacer un produit de référence par un médicament biosimilaire (ou inversement) ou de remplacer un médicament biosimilaire par un autre médicament biosimilaire» (12). La FDA, par contre, divise les biosimilaires en 'biosimilaires non interchangeables' et 'biosimilaires interchangeables', ce qui donne une définition différente de celle de l'UE où un biosimilaire ayant été qualifié d'interchangeable peut être substitué au produit de référence sans l'intervention du prescripteur qui a prescrit le produit de référence, tout comme les médicaments génériques sont systématiquement substitués aux médicaments de marque. (13). L'Algérie a commencé à examiner les demandes de biosimilaires en 2006 et, depuis lors, de nombreux biosimilaires ont été approuvés par l'autorité réglementaire algérienne (14), l'article 210 de la loi santé 18-11 définit le produit bio thérapeutique ainsi que le produit bio thérapeutique similaire (8). En Algérie, aucune directive ou réglementation nationale n'a été adoptée à ce jour sur la substitution et l'interchangeabilité. Cependant, le pharmacien d'officine jouit d'un droit de substitution, que lui confère la législation en effet, en 1992, le décret 92-276 portant le code de

déontologie algérien stipule dans son article 145 que " le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre essentiellement similaire", et sous réserve de dispositions de l'article 144, il ne peut en changer ni la forme ni le dosage. Ce droit est mis en vigueur en Algérie à partir de 2006. Sans précision de l'origine chimique ou biologique du médicament similaire. (15) Le service de Gastroentérologie du CHU MUSTAPHA PACHA utilise l'IFX pour le traitement des patients atteints des MICI. Les produits ayant été utilisés au niveau du service sont le REMICADE® (princeps), le REMSIMA® et IXIFI® (biosimilaires d'infliximab), qui sont délivrés à l'hôpital selon la disponibilité du produit au niveau de la pharmacie centrale des hôpitaux (PCH) qui se positionne en tant que pivot stratégique dans l'approvisionnement en produits pharmaceutiques, ce qui expose inévitablement les patients à une interchangeabilité (switch) au cours du temps. Le manque d'études réalisées sur l'interchangeabilité (et surtout l'interchangeabilité multiple) des biosimilaires nous a mené à réaliser une étude au sein du service de Gastroentérologie du CHU Mustapha Pacha afin d'évaluer d'une manière rétrospective l'impact de l'interchangeabilité d'IFX entre les différentes molécules disponibles au niveau du marché algérien sur l'efficacité.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODE

II. 1. Matériels

II. 1.1. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle non interventionnelle monocentrique dont les données sont collectées rétrospectivement, réalisée dans le service de Gastroentérologie du CHU MUSTAPHA PACHA pour évaluer l'impact de l'interchangeabilité des biosimilaires d'IFX sur l'efficacité et la tolérance chez les patients atteints de MICI traités par l'infliximab à l'hôpital du jour, sur une période allant de septembre 2022 à mai 2024.

II.1.2 Sources des données :

- Consultation du dossier médical papier et informatisé de chaque patient.
- Registre de la pharmacie du service de Gastroentérologie.

II. 1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1.3. 1. Critères d'inclusion :

Les patients de plus de 16 ans, hommes et femmes, suivis pour une MICI (MC/RCH) sous Infliximab à l'hôpital du jour, au niveau du service de Gastroentérologie du CHU Mustapha Pacha, ayant interchangé au moins une fois leur traitement au cours de la période allant de novembre 2022 au mai 2024.

II. 1.3. 2. Critères d'exclusion :

Les patients n'ayant pas interchangeé. Les patients n'ayant pas de données suffisantes. Les patients perdus de vue. Les patients ayant interrompu leur traitement au cours de la période d'étude.

II. 2. Méthodes :

Nous avons mené une étude observationnelle non interventionnelle monocentrique sur un échantillon de 67 patients atteints de MICI ayant fait au moins une interchangeabilité simple sous traitement anti-TNF alpha de type Infliximab (princeps ou biosimilaires) dont les données ont été collectées rétrospectivement. Cette étude est basée sur une fiche de recueil des données validée par les médecins Gastroentérologues contenant les paramètres démographiques, biologiques et cliniques (voir annexe A) élaboré en vue de récolter les données nécessaires pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la survenue des effets indésirables liés à l'utilisation du traitement avec interchangeabilité. Ce dernier a été rempli à partir du dossier médical du patient et/ou du fichier EXCEL en collaboration avec les cliniciens gastroentérologues à chaque consultation au niveau de l'HDJ. L'anonymat des patients a été strictement respecté tout au long de l'étude, conformément aux recommandations éthiques en vigueur, et l'étude a été menée dans le respect des principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

II. 2.1. Paramètres étudiés :

II. 2.1.1 Les paramètres étudiés pour évaluer l'efficacité :

- Paramètres biologiques : les paramètres utilisés dans l'évaluation de l'état inflammatoire biologique sont la protéine C réactive (CRP) et l'Hémoglobine (Hb).

- Paramètres cliniques : les scores utilisés pour l'évaluation de l'état clinique sont le score de Harvey-Bradshaw (HBI) pour la maladie de Crohn et le score de Mayo partiel pour la RCH.

1/ Score de Harvey-Bradshaw : L'indice de Harvey-Bradshaw comprend quelques questions posées par le médecin sur les données du jour (24h) précédant la visite. Cet indice permet aux médecins d'évaluer la gravité de la maladie de Crohn et de détecter une rémission clinique. Maladie non active : <4. Activité légère de la maladie : HBI ≥ 4 et ≤ 8. Activité modérée de la maladie : HBI > 8 et ≤ 12 . Activité sévère de la maladie : HBI > 12

2/score de Mayo clinique (Mayo partiel) :

Le score Mayo partiel est constitué de plusieurs questions posées au patient ainsi qu'une question adressée au médecin. Les réponses numériques fournissent un score qui permet d'estimer l'activité de la RCH.

Interprétation du score : Rémission : < 1. Activité faible : entre 2 et 4. Activité modérée : entre 5 et 6. Activité sévère : entre 7 et 9

II. 2.2. L'analyse statistique :

Les variables et données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistiques version 27. Les résultats sont exprimés en fréquences et moyennes. La significativité est calculée avec les tests de McNemar et Fisher, avec une p-value inférieure à 0,05

3. RÉSULTATS

III.1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients :

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques de base des patients.

Caractéristique générale de la cohorte à l'inclusion	Nombre	Pourcentage
	N=67	%
Age moyen	40,71	/
Âge :		
<20	2	2,99
20-40	35	52,24
40-60	21	31,34
60-80	9	13,43
Sexe :		
Masculin	32	47,8
Féminin	35	52,2
Sexe ratio	0,91	/
Diagnostic :		
MC	62	92,5
RCH	5	7,5
Âge moyen de diagnostic Patients en combothérapies (Azathioprine ou MTX)	30,83	/
Nombre d'interchangeabilité par patient :		
Simple (1)	14	20,9
Double (2)	31	46,3
Multiple (≥3)	22	32,8

III-2 Evaluation du maintien de la rémission clinique avant et après interchangeabilité

Tableau 2. Comparaison de la rémission clinique des patients atteints de MC et RCH avant et après l’interchangeabilité.

		Après interchangeabilité		P-VALUE
		Patients en rémission clinique	Patients en poussée	
Avant interchangeabilité	MALADIE DE CROHN	43	4	0,527
	patients en poussée	6	9	
Avant interchangeabilité	RCH	4	0	/
	patients en poussée	0	1	

III.2.1 Evaluation de la rémission clinique avant et après interchangeabilité du traitement :

Tableau 3. Evaluation de la variation de la valeur de la CRP et de l’hémoglobine avant et après l’interchangeabilité.

	VALEUR DE LA CRP	Après interchangeabilité		P-Value
		> 06	< 06	
Avant interchangeabilité	> 06	12	15	0,133
	< 06	7	32	
	VARIATION DE L’Hémoglobine	Après interchangeabilité		P-Value
		Anémie	Hémoglobine normale	
Avant interchangeabilité	Anémie	12	13	0,167
	Hémoglobine normale	6	35	

III.3 Evaluation de l’impact du nombre d’interchangeabilité sur l’efficacité :

III.3.1 Efficacité clinique :

Tableau 04. Comparaison de la rémission clinique avant et après l’interchangeabilité en fonction du nombre d’interchangeabilité chez les patients atteints de MC et RCH .

			Après interchangeabilité		P-Value	
			Rémission	Poussée		
Avant interchangeabilité	MALADIE DE CROHN	Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité simple	Rémission	9	1	0,625
			Poussée	2	2	
		Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité double	Rémission	19	3	
	RCH	Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité	Poussée	1	7	/
		Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité simple	Rémission	15	0	
		Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité double	Poussée	1	2	
Avant interchangeabilité	RCH	Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité simple	Rémission	0	0	/
			Poussée	0	0	
		Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité double	Rémission	0	1	
Avant interchangeabilité	RCH	Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité double	Poussée	1	2	/
		Groupe de patients ayant fait Interchangeabilité	Rémission	1	0	
			Poussée	0	0	

III.3.2 Efficacité biologique :

Tableau 5. évaluation de la variation de la CRP et de l’hémoglobine avant et après l’interchangeabilité en fonction du nombre d’interchangeabilité.

		Variation de la CRP			P-value
		Après Interchangeabilité			
		> 06	< 06		
Avant interchangeabilité	Simple	> 06	1	3	1
		< 06	2	8	
	Double	> 06	6	8	0,386
		< 06	4	13	
	Multiple	> 06	5	4	1
		< 06	3	10	
Variation de l’Hémoglobine					
		Après Interchangeabilité		P-value	
		Anémie	Hg normale		
Avant interchangeabilité	Simple	Anémie	0	6	0,751
		Hémoglobine normale	4	4	
	Double	Anémie	11	3	0,617
		Hémoglobine normale	1	16	
	Multiple	Anémie	2	5	1
		Hémoglobine normale	4	11	

4. DISCUSSION

L’étude, réalisée au sein du service de Gastroentérologie du CHU Mustapha Pacha, est de type observationnelle, non interventionnelle et monocentrique. Les données ont été collectées rétrospectivement, incluant un total de 67 patients, dont 62 atteints de la maladie de Crohn et 5 atteints de rectocolite hémorragique. L’âge des patients inclus est compris entre 17 et 80 ans. La population de notre étude correspond à des patients ayant tous subi une interchangeabilité entre les différentes molécules d’IFX (Remsima, Remicade, Ixifi) disponibles au niveau du service. Nous avons comparé, le maintien de la réponse clinique et biologique des patients atteints de MICI avant et après interchangeabilité. Les résultats de l’efficacité clinique ont confirmé la non-significativité de différence entre l’état clinique et biologique des patients avant et après interchangeabilité pour la MC avec un p égal à (P = 0,527). Pour la RCH, les quatre patients en rémission ont conservé le même profil après l’interchangeabilité. Une étude similaire de l’évaluation de l’impact clinique et biologique de l’interchangeabilité a été menée au service de Gastroentérologie de l’hôpital universitaire d’Oslo sur une période de 6 mois pour étudier d’une manière prospective la faisabilité, l’innocuité et l’immunogénicité du passage d’infliximab princeps (Remicade®)

à CT-P13 (Remsima®). En outre, un enregistrement rétrospectif a été effectué avec une date de début de 6 mois avant ce passage pour les mêmes patients. Les résultats démontrent qu'aucun changement significatif de l'activité de la maladie, définie par HBI pour la MC et MAYO pour la RCH, n'a été observé après ce passage. Soixante dix pourcent (n=69) des patients atteints de MC et 73% (n=32) des patients atteints de RCH sont restés en rémission pendant toute la durée du suivi. Aucune modification statistiquement significative de l'état inflammatoire biologique (CRP et Hb) n'a été détectée, ce qui concorde avec les résultats de notre étude (15). On constate également que malgré l'augmentation du nombre d'interchangeabilités, il n'y a pas d'association significative entre cette dernière et la réponse au traitement.

L'étude présente des limitations qui doivent être abordées. En effet, l'évaluation de l'efficacité clinique dans notre travail a reposé sur l'utilisation du HBI dans la MC, alors que le score classiquement utilisé dans les essais thérapeutiques est le CDAI, qui ne peut pas être utilisé de manière rétrospective, puisqu'il nécessite un recueil prospectif de données cliniques sur les sept jours précédant l'évaluation clinique du patient. De plus, les critères de jugement de notre travail ne se sont limités qu'à l'efficacité clinique, biologique et à la tolérance du traitement, alors qu'il aurait été intéressant d'évaluer la cicatrisation de la muqueuse endoscopique. Malheureusement, le nombre de données endoscopiques à disposition n'a pas permis la réalisation de cette analyse.

5. CONCLUSION

Pour conclure, les médicaments anti-TNF-alpha comme l'infliximab sont souvent privilégiés pour traiter les MICI. Cependant, l'introduction des biosimilaires sur le marché algérien signifie que leur disponibilité à l'hôpital dépend de ce qui est disponible à la pharmacie centrale des hôpitaux (PCH), ce qui expose les patients à l'interchangeabilité.

L'étude vise à évaluer l'impact de l'interchangeabilité des biosimilaires d'infliximab sur l'efficacité chez les patients suivis pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin par une analyse rétrospective non interventionnelle.

Selon les tests utilisés, l'interchangeabilité n'a pas d'impact sur l'état clinique et biologique des patients atteints de MICI, ce qui concorde avec la littérature.

Enfin, pour une meilleure interprétation, un essai prospectif contrôlé serait souhaitable et une taille d'échantillon plus grande augmenterait la probabilité de détecter un effet réel s'il existe.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Wils P, Buscail P. Revue du Praticien (La) [Internet]. 2018. Disponible sur: <hal-04502738>.
2. Renassia C, Pralong C. Med Sci (Paris) [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://doi.org/10.1051/medsci/2021074>.
3. Teyssandier M, Boulanger A, Dautel-Fernandez C, Marquet P. Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 5e éd. Paris: Elsevier Masson; 2018. 672 p.
4. Le Berre C. Hépatogastro & Oncologie Digestive [Internet]. 2021 [cité le 5 juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.cliniquesuniversitairekinshasa.net/wp-content/uploads/2021/12/Nouvelles-recommandations-dans-les-MICI.pdf>.
5. Flamant M, Bourreille A. Biothérapies et MICI : anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. Rev Med Interne. 2007;28(12):852-861. doi:10.1016/j.revmed.2007.06.008 . Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S024886630700625X>.
6. Benmeddour Y, Imessaoudene Z. Approche médico-chirurgicale standardisée du traitement des fistules périnéales complexes de la maladie de Crohn [thèse]. Alger : Faculté de Médecine, Département de Médecine ; 2023. 143 p.
7. Thirie L. Persistance de l'infliximab vers adalimumab dans la maladie de Crohn : une expérience de 14 ans au CHU de Nancy [résumé étendu de dissertation]. Nancy : Université de Lorraine ; 2016. 90 p
8. Benahzil MA, Hadjaz IM, Mansouri K. Le cadre réglementaire des biosimilaires : efforts de l'Algérie et progrès réalisés de 2006 à 2021. Ann Pharm Fr. 2021; 79(1):1-9. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.11.002.
9. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(1):38-55. doi:10.1111/apt.15283.
10. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2016;75(2):201-8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207234.
11. Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. Rheumatology (Oxford). 2023;62(1):36-46. doi:10.1093/rheumatology/keac279.
12. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals [Internet]. 2017 [cité en 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
13. U.S. Government. U.S. Code. Title 21 - Food and Drugs. 2021 Edition. Washington, D.C.: U.S. Government Publishing Office; 2021
14. Laurent A, Moltó A, Abitbol V, Gutermann L, Conort O, Chast F, et al. Effects of successive switches to different biosimilars infliximab on immunogenicity in chronic inflammatory diseases in daily clinical practice. Semin Arthritis Rheum. 2020 Dec;50(6):1449-1456. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.007. Epub 2020 Feb 19.
15. Buer LCT, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. J Crohns Colitis. 2016;166.
16. Tamarante S, Tahanout Z. Place de l'infliximab dans la prise en charge des MICI: évaluation du coût, efficacité et tolérance du traitement au niveau du service de gastroentérologie du CHU Mustapha [mémoire]. Alger: Université d'Alger, Faculté de Médecine d'Alger, Département de Pharmacie; 2017.