

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 février 2014

SIMPONI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boîte de 1 stylo pré-rempli - 0,5 ml (CIP : 34009 397 307 45)

SIMPONI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue pré-remplie - 0,5 ml (CIP : 34009 397 309 74)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	golimumab
Code ATC (2013)	L04AB06 (anti-TNF)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. »

SMR	Important
ASMR	<p>« Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité et de tolérance versus placebo, - l'absence de données comparatives directes versus les autres anti-TNF, notamment l'infliximab, <p>la Commission de la transparence considère que SIMPONI (golimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels. »</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	SIMPONI constitue une nouvelle alternative pour la prise en charge des patients atteints de RCH nécessitant un traitement par anti-TNF.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	01/10/2009 (centralisée) : AMM dans les indications en rhumatologie 19/09/2013 : Extension d'indication à la RCH
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie et hépatologie. Médicament d'exception

Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB06 golimumab
--------------------	---

02 CONTEXTE

SIMPONI (golimumab) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et prises en charge à l'hôpital depuis août 2012 dans ses indications en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante).

En septembre 2013, il a obtenu une extension d'indication en gastro-entérologie, dans le traitement de la rectocolite hémorragiques (RCH).

La présente évaluation a pour objet l'examen d'une demande d'extension de sa prise en charge par la collectivité dans cette nouvelle indication.

Deux autres anti-TNF sont actuellement pris en charge dans la RCH : REMICADE en perfusion IV toutes les 8 semaines* et HUMIRA en injection SC toutes les 2 semaines*. SIMPONI quant à lui s'administre par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines*.

Un nouveau dosage de golimumab à 100 mg a aussi été mis à disposition et fait l'objet d'un avis d'inscription distinct en tant que complément de gamme. Ce dosage a été spécifiquement développé par le laboratoire pour la prise en charge des patients dans la RCH du fait de la posologie décrite dans l'AMM pour la phase d'induction et pour la phase d'entretien des patients pesant 80 kg et plus.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication faisant l'objet de la demande :

« SIMPONI est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. »

* fréquence du traitement d'entretien

Indications antérieures non concernées par la demande :

« Polyarthrite rhumatoïde (PR)

SIMPONI, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Rhumatisme psoriasique (RP)

SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.

Spondylarthrite ankylosante (SA)

SIMPONI est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. »

04 POSOLOGIE

« Rectocolite hémorragique

Patients pesant moins de 80 kg

SIMPONI est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines.

Patients pesant 80 kg ou plus

SIMPONI est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période. »

Pour le rappel de la posologie dans les indications rhumatologiques cf. RCP.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO¹ et le guide ALD² édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse.

Les anti-TNF actuellement remboursables dans cette indication sont REMICADE (infliximab, administré par voie intraveineuse) et HUMIRA (adalimumab, administré par voie sous-cutanée). Ils doivent être réservés au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Chez ces patients, les alternatives à ces anti-TNF sont la ciclosporine (hors AMM et réservée aux centres spécialisés) et la chirurgie pour les formes sévères cortico-résistantes et cortico-dépendantes.

La ciclosporine est rapidement efficace chez les malades cortico-résistants mais sa tolérance à long terme est médiocre (néphrotoxicité, risque de tumeur induite) et ne permet pas de la considérer comme un traitement de fond. En pratique, elle n'est utilisée que sur une courte période (3 mois) pour induire la rémission dans l'attente de l'efficacité d'un autre traitement de fond introduit simultanément.

Les résultats d'une étude ouverte publiée³ en 2012 ayant comparé l'infliximab à la ciclosporine chez 115 patients ayant une colite aiguë grave résistante aux corticoïdes IV n'a pas mis en évidence de supériorité de la ciclosporine par rapport à l'infliximab. Toutefois compte tenu de la méthodologie de l'étude et de la taille de l'effectif, ces résultats ne permettent pas de hiérarchiser ces deux traitements dans la prise en charge de ces formes sévères. En effet, selon les auteurs de la publication, en pratique clinique le choix entre ces deux traitements doit être guidé par l'expérience du médecin ou du centre de référence.

La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45% des patients en cas d'absence d'amélioration des symptômes ou de survenue de complications de la maladie.

Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon. En effet, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale et réservoir est une intervention chirurgicale lourde qui nécessite 2 ou 3 temps opératoires. La mortalité est faible (inférieure ou égale à 1%) mais la morbidité élevée (30-40% : occlusions, sepsis pelvien...). Par ailleurs, elle réduit significativement la fertilité féminine.

¹ Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis. 2012;6:991-1030.

² Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008

³ Cette étude sera analysée par la Commission dans un avis distinct de réévaluation de REMICADE.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres anti-TNF indiqués dans le traitement de la RCH :

- administré par voie sous-cutanée : HUMIRA (adalimumab)
- administré par voie intraveineuse : REMICADE (infliximab)

Pour le rappel de leur libellé d'indication et de leurs niveaux de SMR et d'ASMR, se référer au tableau 1 ci-après.

06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie est nécessaire chez environ 25% à 45% des patients du fait de l'absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Tableau 1. Rappel du libellé d'indication du SMR et des ASMR des comparateurs dans la RCH

DCI Spécialité	Laboratoire	Indication	Posologie	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
Infliximab REMICADE 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion	MSD France	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	la posologie est de 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse à S0, S2 et S6, puis toutes les 8 semaines.	18/07/2007	Important	II (En l'état actuel des données disponibles, la commission de la transparence considère que REMICADE apporte une ASMR importante de niveau II, chez les patients atteints de RCH qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.)	Oui
Adalimumab HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie et en stylo pré-rempli	AbbVie		induction : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2. Entretien : 40 mg toutes les deux semaines. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.	03/10/2012		V (HUMIRA n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge de la RCH active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel : corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).	

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, la spécialité SIMPONI était prise en charge dans l'extension d'indication dans la RCH dans 7 pays de l'UE :

Pays	Statut de remboursement RCH	Informations complémentaires sur le remboursement
AUSTRIA	Non	-
BELGIUM	Non	-
BULGARIA	Non	-
CROATIA	Non	-
CYPRUS	Non	-
CZECH REPUBLIC	Non	-
DENMARK	Oui à 100%	Hôpital
ESTONIA	Non	-
FINLAND	Non	-
FRANCE	Non	-
GERMANY	Oui à 100%	National
GREECE	Non	-
HOLLAND	Oui à 100%	Hôpital
HUNGARY	Non	-
ICELAND	Non	-
IRELAND	Oui à 100%	National
ITALY	Non	-
LUXEMBOURG	Non	-
MALTA	Non	-
NORWAY	Oui à 100%	National
POLAND	Non	-
PORTUGAL	Oui à 100%	Hôpital
ROMANIA	Non	-
SLOVAKIA	Non	-
SLOVENIA	Non	-
SPAIN	Non	-
SWEDEN	Oui à 100%	National
SWITZERLAND	Non	-
UNITED KINGDOM	Non	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité du golimumab (SIMPONI) sous-cutané en traitement d'induction et d'entretien de la rectocolite hémorragique (RCH) repose sur deux études contrôlées versus placebo :

- l'étude « C0524T17 PURSUIT INDUCTION par voie SC » dans laquelle l'efficacité en traitement d'induction a été évaluée et,
- l'étude « C0524T18 PURSUIT MAINTENANCE par voie SC » dans laquelle l'efficacité en traitement d'entretien a été évaluée chez des patients sélectionnés comme répondeurs au golimumab.

Ces études ont inclus patients atteints d'une forme active, modérée à sévère (définie par le score Mayo⁴), réfractaires à un traitement conventionnel (incluant 5-ASA ou corticoïdes ou immunomodulateurs 6-mercaptopurine ou azathioprine), ou chez lesquels ce traitement était contre-indiqué ou mal toléré.

Le choix du placebo comme comparateur dans ces études peut paraître discutable.

En effet, le recrutement des patients de l'étude d'induction du golimumab a débuté le 18 juillet 2007. A cette date, l'infliximab disposait d'une AMM dans la RCH (04 janvier 2007), l'AMM de l'adalimumab est quant à elle plus récente (04 avril 2012, études débutées en 2006).

Compte tenu des voies d'administration différentes voie intraveineuse (IV) pour l'infliximab et voie sous cutanée pour le golimumab, un double-placebo aurait été nécessaire pour comparer ces deux traitements.

En plus des deux études versus placebo et pour pallier l'absence de comparaison directe aux alternatives existantes, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte de l'effet des anti-TNF (adalimumab, infliximab et golimumab) dans la RCH.

Enfin, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude ayant évalué l'efficacité du golimumab en traitement d'induction par IV (étude C0524T16 PURSUIT INDUCTION par voie IV). Ces résultats ne seront pas décrits, cette forme ne disposant pas d'une AMM.

⁴ Le score Mayo d'activité de la RCH prend en compte :

- Fréquence des selles - 0 (normal) à 3 (1 = 1-2, 2 = 3-4, 3 = 5 ou plus)
- Saignement rectal - 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur)
- Recto-sigmoïdoscopie - 0 (normal) à 3 (anomalies sévères)
- Appréciation globale par le médecin - 0 (normal) à 3 (maladie sévère)

Le score total varie donc de 0 à 12.

La rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo \leq 2 points.

Activité faible : score Mayo 3-5 points, Activité modérée : 6-10 points, Activité sévère : 11-12 points

08.1 Efficacité

Etude C0524T17 PURSUIT INDUCTION par voie SC (réalisée entre juillet 2007 et novembre 2010)⁵

Cette étude randomisée, double aveugle, a comporté deux phases :

- une phase de recherche de dose (phase IIb) qui a concerné les 169 premiers patients inclus. Son objectif était d'identifier le schéma posologique optimal d'induction du traitement par le golimumab ;
- une phase de « confirmation de dose » (phase III) qui a débuté à partir de l'inclusion du 170^{ème} patient et a concerné 896 patients. Son objectif était de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance des schémas posologiques sélectionnés à l'issue de la 1^{ère} phase.

Il n'y a eu aucune interruption dans l'inclusion des patients entre les deux phases de l'étude.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 ans ou plus ayant une RCH active modérée à sévère (score Mayo compris entre 6 et 12 points à l'inclusion avec sous-score Mayo endoscopique ≥ 2), confirmée par une biopsie ;
- patients chez qui un traitement mené de façon adéquate par 5-ASA ou corticoïdes par voie orale ou immunomodulateurs (6-MP ou AZA) n'a pas conduit à une réponse thérapeutique suffisante ou a mis en évidence une intolérance à ces traitements ou une cortico-dépendance.

N'ont pas été inclus les patients ayant déjà été traités par l'infliximab ou d'autres anti-TNF et ceux ayant un risque imminent de colectomie.

Traitements :

Au cours de la 1^{ère} partie de l'étude (recherche de dose), les 169 premiers patients inclus dans l'étude ont été randomisés pour recevoir :

- placebo à S0 et S2 (n=42)
- golimumab 100 mg à S0 et golimumab 50 mg à S2 (n=42)
- golimumab 200 mg à S0 et golimumab 100 mg à S2 (n=42)
- golimumab 400 mg à S0 et 200 mg à S2 (n=43)

Les patients ont été suivis pendant 6 semaines. Au cours de cette période, un patient randomisé n'a pas été traité.

La 2^{ème} partie de l'étude a débuté en parallèle de la fin de la première partie, à partir de l'inclusion du 170^{ème} patient. Les premiers patients de cette 2^{ème} partie de l'étude (n = 122) ont été randomisés dans l'un des 4 groupes de la première partie de l'étude.

Puis, sur la base des données pharmacocinétiques, d'efficacité (analyse intermédiaire) et de tolérance, 2 schémas posologiques ont été sélectionnés (200 mg à S0 puis 100 mg à S2 et 400 mg à S0 puis 200 mg à S2) ; les nouveaux patients inclus (n = 774) ont donc été randomisés dans l'un des trois groupes suivants :

- placebo à S0 et S2 (n =258)
- golimumab 200 mg à S0 et golimumab 100 mg à S2 (n =258)
- golimumab 400 mg à S0 et golimumab 200 mg à S2 (n =258)

Tous les patients traités (quel que soit le moment de leur inclusion) soit 1 064 patients étaient éligibles à l'inclusion dans l'étude d'entretien C0524T18 PURSUIT MAINTENANCE.

Critères d'évaluation :

Le critère de jugement principal a été la réponse clinique à la semaine 6, définie par :

- une diminution du score Mayo total ≥ 30 % et ≥ 3 points par rapport au score d'inclusion

⁵ Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients with Moderate-To- Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2013;146:85-95

- associée à une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de 0 ou 1 par rapport au score d'inclusion.

Analyses statistiques :

L'analyse principale d'efficacité a été réalisée en ITT, sur les patients randomisés dans la deuxième partie de l'étude (phase III, confirmation de dose) après la sélection des doses (fondée sur l'analyse intermédiaire des données de la première partie de l'étude) à l'exclusion de 3 patients randomisés dans un centre⁶ pour lequel le consentement des patients et les scores Mayo avaient été mal renseignés.

Résultats :

➤ Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Les caractéristiques des 774 patients randomisés dans la 2^{ème} partie de l'étude après sélection des doses étaient les suivantes :

- âge médian 38 ans, poids médian 71 kg
- sexe masculin à 54,8%
- durée médiane de la RCH de 4,3 années
- score Mayo médian de 8
- 92,1% des patients recevaient des traitements concomitants pour leur RCH (corticoïdes, budésonide, aminosalicylés, immunomodulateurs),
- 100% avaient déjà été traités pour leur RCH (99,5% avaient utilisé des amino-salicylés, 91,7% des corticostéroïdes (hors budésonide), 55,4% des immuno-modulateurs et 33,3% des antibiotiques)
- 100% avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement conventionnel (68,9% avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants aux corticostéroïdes ou étaient cortico-dépendants; 49,6% avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants aux 6-MP/AZA ; 95,7% avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants aux 5-ASA) et
- 100% étaient naïfs de biothérapies.

➤ Arrêts de traitement :

Sur les 774 patients randomisés, 18 patients (2,3%) ont arrêté le traitement avant 6 semaines : 6 (2,3%) patients dans le groupe placebo et 12 (2,3%) patients dans les groupes golimumab.

Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été le retrait de consentement (0,6%), la perte de vue (0,1%), autres raisons incluant : aggravation de la RCH, effet indésirable, patient non observant, efficacité insuffisante et décision de l'investigateur (1,6%).

➤ Résultats sur le critère principal – réponse clinique

L'analyse principale des résultats d'efficacité a porté sur 771 patients (774 patients randomisés moins 3 patients).

La proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique à S6 a été statistiquement plus importante :

- dans le groupe golimumab 400/200 mg (55%) que dans le groupe placebo (29,7%), $p < 0,0001$, soit un bénéfice absolu de 25,3%.
- dans le groupe golimumab 200/100 mg (51,8%) que dans le groupe placebo (29,7%), $p < 0,0001$, soit un bénéfice absolu de 22,1%

Des analyses de sensibilité ont été conduites et ont confirmé la robustesse du résultat de l'analyse sur le critère principal.

⁶ Il s'agit d'un centre situé en Pologne. Compte tenu des doutes des auditeurs sur le respect des bonnes pratiques et des règles en termes de gestion des dossiers patients, les données issues de ce centre n'ont pas été incluses dans les analyses d'efficacité. Des analyses de sensibilité ont été réalisées (aucun impact statistique n'a été relevé par rapport à la non-prise en compte des données de ce centre).

La supériorité du golimumab par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires notamment :

- la rémission clinique à la semaine 6 (différence de 11,5% en faveur du golimumab 400/200 mg et de 12,4% en faveur du golimumab 200/100 mg par rapport au placebo, $p < 0,0001$),
- la proportion de patients avec une cicatrisation muqueuse à la semaine 6 (différence de 16,8% en faveur du golimumab 400/200 mg, $p < 0,0001$ et de 14,7% en faveur du golimumab 200/100 mg par rapport au placebo, $p = 0,0005$),
- la qualité de vie (score IBDQ), différence de 12,4% en faveur du golimumab 400/200 mg et de 12,8% en faveur du golimumab 200/100 mg par rapport au placebo, $p < 0,0001$.

Étude C0524T18 PURSUIT MAINTENANCE (réalisée entre septembre 2007 et octobre 2011)^{7,8}

Cette étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du golimumab pour le traitement d'entretien de la RCH modérée à sévère.

Elle a inclus des patients identifiés comme répondeurs au golimumab à S6 dans les études d'induction (PURSUIT Induction SC : C0524T17 ou PURSUIT Induction IV : C0524T16). Des patients répondeurs et non répondeurs au placebo et des patients non répondeurs au golimumab pouvaient aussi être inclus dans l'étude d'entretien uniquement pour l'évaluation de la tolérance; ils n'ont pas été pris en compte dans les analyses d'efficacité.

Après inclusion, les patients ont été randomisés en trois groupes pour être traités toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 (placebo, golimumab 50 mg ou 100 mg). Ils étaient autorisés à poursuivre leur traitement antérieur par 5-ASA et immuno-modulateurs à dose stable.

Si l'activité de la maladie n'était pas améliorée à la semaine 16, les patients devaient arrêter le traitement. Les patients ayant une perte de réponse au cours des 52 semaines, pouvaient bénéficier d'un ajustement posologique :

- ceux du groupe placebo recevaient golimumab 100 mg toutes les 4 semaines
- ceux du groupe golimumab 50 mg étaient randomisés à nouveau vers golimumab 50 mg ou 100 mg toutes les 4 semaines
- ceux du groupe golimumab 100 mg étaient avant l'amendement n°3 du protocole, randomisés à nouveau vers golimumab 100 mg ou golimumab 200 mg toutes les 4 semaines. Après l'amendement n°3 du protocole, les patients poursuivaient le golimumab 100 mg toutes les 4 semaines. Ceux ayant été randomisés à nouveau dans le groupe golimumab 200 mg avant l'amendement 3 recevaient à nouveau du golimumab 100 mg toutes les 4 semaines.

Critères d'évaluation :

Le critère de jugement principal était le maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 54. La réponse clinique était définie par :

- une diminution du score Mayo total ≥ 30 % et ≥ 3 points
- avec une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1 par rapport au score Mayo d'inclusion dans l'une des 2 études d'induction.

La réponse clinique était évaluée toutes les 4 semaines par le score Mayo partiel pour s'assurer du maintien de la réponse clinique dans le temps; aux semaines 0, 30 et 54 par un score Mayo complet.

Chez les patients ayant une perte de réponse, une endoscopie (score Mayo total) était réalisée pour confirmation. Si la perte de réponse était confirmée, le patient était considéré comme non répondeur pour le reste de l'étude.

7 Sandborn et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:96-109.

8 Sandborn et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95.

Résultats :

Au total, 464 patients ont été randomisés dont 308 patients dans les groupes golimumab (154 dans le groupe 50 mg et 154 dans le groupe 100 mg) et 156 patients dans le groupe placebo.

➤ Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Ces patients avaient les caractéristiques suivantes et la répartition était comparable entre les groupes de traitement :

- sexe masculin en majorité (51,9%)
- âge médian était 39 ans
- poids médian était de 71,95 kg
- durée médiane de la RCH de 4,55 années
- score Mayo moyen de 8,3
- 93,8% des patients recevaient des traitements concomitants pour leur RCH (51,5% des corticostéroïdes (hors budesonide), 31,7% des immuno-modulateurs et 80,2% des aminosalicylés).
- tous les patients avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants à au moins 1 traitement conventionnel et/ou avaient une cortico-dépendance avérée (75,4% avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants aux corticostéroïdes ou étaient corticodépendants; 50,4% avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants aux 6-MP/AZA; 94,5% avaient eu une réponse inadéquate ou étaient intolérants aux 5-ASA)
- tous les patients avaient été traités pour leur RCH (99,6% par 5-ASA, 93,3% par corticostéroïdes hors budesonide, 58,6% par des immuno-modulateurs et par des 41,2% des antibiotiques).

➤ Arrêts prématurés du traitement :

Sur les 464 patients randomisés, 131 patients (28,2%) ont arrêté prématurément le traitement (27,6% dans le groupe placebo et 28,6% dans les groupes golimumab).

Les raisons d'arrêt ont été :

Dans le groupe placebo

- efficacité non satisfaisante : 19 patients (12,2%),
- événements indésirables : 17 patients (10,9%),
- « Autres » motifs : 6 patients (3,8%) dont 4 ayant retiré leur consentement, 1 ayant subi une chirurgie bariatrique, et pour 1, décision de l'investigateur principal.

Dans l'ensemble des groupes golimumab

- efficacité non satisfaisante : 39 patients (12,7%),
- événements indésirables : 24 patients (7,8%),
- « Autres » motifs : 22 patients (7,1%, dont 15 ayant retiré leur consentement et pour 1 patient par motif : sur décision du promoteur, site fermé, grossesse prévue, non observance, décision du patient, raisons familiales, décision de l'investigateur principal.

➤ Résultats sur le critère principal

La proportion de patients ayant une réponse clinique maintenue jusqu'à la semaine 54 a été de :

- 50,6% dans le groupe golimumab 100 mg ($p < 0,001$ versus placebo, différence absolue de 19,2%)
- 47,1% dans le groupe golimumab 50 mg ($p = 0,010$ versus placebo, différence absolue de 15,7%)
- 31,4% dans le groupe placebo

Au total 172 patients (37% de l'effectif) ont eu un ajustement de la dose de traitement au cours de l'étude en raison d'une perte d'efficacité, les proportions ont été de 49% dans le groupe placebo de 28% dans le groupe golimumab 100 mg et de 34% dans le groupe 50 mg. Chez les patients remplissant les critères de « perte de réponse », une endoscopie a été réalisée pour confirmer la perte de réponse. Si la perte de réponse était confirmée, le patient était considéré comme non répondeur pour le reste de l'étude.

Une différence statistiquement significative en faveur du golimumab par rapport au placebo a aussi été mise en évidence sur les principaux critères secondaires notamment la rémission clinique et la cicatrisation muqueuse.

Comparaison indirecte :

La méta-analyse en réseau proposée par le laboratoire a comparé le golimumab à l'adalimumab et à l'infliximab en termes d'efficacité et de tolérance chez des patients atteints d'une forme de RCH modérée à sévère, non précédemment traitée par anti-TNF.

Quatre critères d'efficacité ont été considérés (rémission clinique, réponse clinique, taux de cicatrisation des muqueuses, qualité de vie IBDQ) et seuls les arrêts de traitements ont été pris en compte pour l'évaluation de la tolérance.

Six études cliniques ayant évalué versus placebo ont été retenus pour la comparaison.

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent l'absence de différence statistiquement significative entre le golimumab (quelle que soit la posologie) et l'infliximab 5 mg sur les critères évalués sauf le taux de cicatrisation de la muqueuse, meilleur en traitement d'induction avec l'infliximab.

Le golimumab et l'infliximab semblent plus efficaces que l'adalimumab en termes d'induction et de maintien de la rémission et de la réponse clinique. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les trois traitements sur les taux de cicatrisation muqueuse, le score IBDQ et les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement.

Au total, ces comparaisons indirectes restent purement exploratoires dans la mesure où les études utilisées pour les réaliser n'avaient pas été conçues pour comparer des traitements actifs entre eux mais pour les comparer au placebo. Il est en effet impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes ait été suffisante pour détecter une différence entre les 2 traitements et cela est particulièrement vrai pour les comparaisons en termes de tolérance qui n'étaient pas l'objectif principal des études versus placebo incluses dans la méta-analyse.

En conclusion, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de conclure à une efficacité comparable du golimumab à l'infliximab et ne permettent donc pas de hiérarchiser ces traitements dans la prise en charge de la RCH.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

- Issues des études cliniques

Phase d'induction :

Au cours du suivi de 6 semaines, il a été rapporté au moins un événement indésirable (EI) chez 38,2% des patients des groupes placebo, 37,5% dans le groupe golimumab 200/100 mg et 38,9% dans le groupe golimumab 400/200 mg.

Les EI les plus fréquemment rapportés par systèmes-organes ont été les « infections/infestations⁹ » (12,0% dans le groupe placebo et 10,9% dans les groupes golimumab, 2 dosages confondus, ainsi que les troubles gastro-intestinaux (10,5% dans le groupe placebo et 12,4% dans les groupes golimumab).

Un patient du groupe golimumab 400 mg/200 mg est décédé des suites d'un abcès ischiorectal 10 semaines après la dernière injection de golimumab.

Phase d'entretien :

Au cours de la phase d'entretien, il a été rapporté au moins un événement indésirable chez 66% des patients des groupes placebo, 72,7% du groupe golimumab 50 mg et 73,4% du groupe golimumab 100 mg. L'incidence des EI exprimée pour 100 patients-années de suivi a été de 211,22 dans le groupe placebo, 187,16 dans le groupe golimumab 50 mg et 172,68 dans le groupe golimumab 100 mg.

⁹ Terminologie de la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient :

- les troubles gastro-intestinaux (dont colites ulcéreuses) 32,1% dans le groupe placebo, 32,5% dans le groupe golimumab 50 mg et 37,0% dans le groupe 100 mg et,
- les infections et infestations (25,6% dans le groupe placebo, 37% dans le groupe golimumab 50 mg, et 39,6%, dans le groupe golimumab 100 mg).

Un décès est survenu dans le groupe golimumab 100 mg, ce patient avait une insuffisance cardiaque et des antécédents de thrombose. Cinq cas de cancers ont été rapportés au cours des études cliniques chez des patients traités par golimumab, soit une incidence de 0,46 pour 100 patient-année. Parmi ces 5 cas, 3 avaient été diagnostiqués avant l'administration du golimumab.

Au total, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié par rapport aux informations de tolérance disponibles sur l'utilisation du golimumab dans les indications rhumatologiques.

- Issues des PSUR

Non pertinentes car les PSUR fournis ne couvrent que les indications rhumatologiques. Pour information, depuis la commercialisation de SIMPONI (4 années), l'exposition mondiale est estimée à 147 900 patients, aucun signal de pharmacovigilance n'a été observé.

08.3 Résumé & discussion

Le golimumab (SIMPONI) en injection sous-cutanée a été évalué dans le traitement d'induction et d'entretien de la RCH dans deux études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle.

Les patients inclus avaient une forme d'activité modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 et un sous-score endoscopique ≥ 2 points) malgré un traitement par corticoïdes, 5 ASA et/ou immunomodulateurs, et n'avaient jamais été traités par des biothérapies.

La première étude a évalué l'effet du golimumab en traitement d'induction. Elle avait une méthodologie complexe, comportant une phase II de recherche de dose (n= 169 patients) au cours de laquelle 3 schémas posologiques du golimumab (100 mg à S0 et 50 mg à S2 ou 200 mg à S0 et 100 mg à S2 ou 400 mg à S0 et 200 mg à S2) ont été comparés au placebo. En parallèle de cette phase de recherche de dose (dès l'inclusion du 170^{ème} patient), une phase de confirmation des doses sélectionnées a été conduite (phase III). Au cours de celle-ci, 774 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2.

L'analyse principale d'efficacité a porté sur les 771 patients randomisés dans la 2^{ème} partie de l'étude. La supériorité du golimumab au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique à S6 (critère principal) : 51,8% dans le groupe golimumab 200/100 mg (seule posologie retenue par l'AMM) versus 29,7% dans le groupe placebo, $p < 0,0001$, soit un bénéfice absolu de 22,1%. La proportion de répondeurs a été de 55% dans le groupe golimumab 400/200 mg et de 29,7% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$, soit un bénéfice absolu de 25,3%).

La deuxième étude a évalué le golimumab en tant que traitement d'entretien. Elle a inclus 464 patients ayant obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction. Ces patients ont été randomisés pour recevoir le golimumab 50 mg, 100 mg ou un placebo, administrés par voie SC toutes les 4 semaines. La proportion de patients ayant une réponse clinique maintenue jusqu'à la semaine 54 a été de 50,6% dans le groupe golimumab 100 mg ($p < 0,001$ versus placebo, différence absolue de 19,2%), de 47,1% dans le groupe golimumab 50 mg¹⁰ ($p = 0,010$ versus placebo, différence absolue de 15,7%) et de 31,4% dans le groupe placebo.

¹⁰ Posologie d'entretien retenue par l'AMM

On peut s'interroger sur :

- le choix du placebo comme comparateur dans ces études. Le recrutement des patients de l'étude d'induction a débuté le 18 juillet 2007. A cette date, REMICADE disposait d'une AMM dans la RCH (04 janvier 2007). L'AMM d'HUMIRA est plus récente (04 avril 2012, études débutées en 2006).
- le choix de la réponse clinique comme critère principal d'évaluation dans la mesure où conformément aux recommandations européennes actuelles relatives à l'évaluation des traitements dans la RCH, c'est la rémission clinique qui aurait dû être étudiée comme critère principal (comme cela a été le cas dans l'étude évaluant l'adalimumab).

Le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte du golimumab à l'infliximab et à l'adalimumab. Cependant cette comparaison indirecte est purement exploratoire et ne permet pas de conclure, faute de garantie d'une puissance suffisante, à une efficacité et/ou une tolérance comparable du golimumab et de l'infliximab et par conséquent de hiérarchiser ces traitements.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans la RCH, les événements indésirables les plus fréquemment associés au golimumab ont été les infections et des troubles gastro-intestinaux. Cependant, les données de tolérance à long terme sont limitées. Aussi, l'EMA a souhaité la mise en place de deux registres de suivi des patients traités dans cette nouvelle indication.

08.4 Programme d'études

Le PGR de SIMPONI dans le cadre de l'extension d'indication dans la RCH prévoit la mise en place de 2 registres de suivi des patients traités (un en Europe du nord et un autre en Espagne).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

SIMPONI (golimumab) en injection sous-cutanée une fois par mois constitue une nouvelle alternative à HUMIRA (adalimumab) en injection sous cutanée toutes les 2 semaines et à REMICADE en perfusion IV toutes les 8 semaines lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères, réfractaires aux traitements conventionnels incluant corticoïdes et immunosupresseurs. En l'absence de comparaison directe à l'infliximab et à l'adalimumab, il n'est pas possible de définir la place du golimumab dans la prise en charge de la RCH.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

► SIMPONI entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son efficacité et sa tolérance n'ont été évaluées que versus placebo. Les résultats de la méta-analyse de comparaison indirecte en réseau versus les autres anti-TNF qui ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire ne permettent pas de conclure à une efficacité et/ou tolérance comparable à celle des autres anti-TNF.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (2 alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie constituées par l'infliximab et l'adalimumab).

► Compte tenu de son AMM, SIMPONI est un médicament deuxième intention, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement conventionnel incluant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA). En l'absence de comparaison directe aux autres anti-TNF, la place de SIMPONI par rapport à ces médicaments est difficile à définir.

► Intérêt de santé publique

Tenant compte du :

- fardeau faible représenté par la forme modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel de la RCH en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie ;
- du besoin de santé publique identifié pour les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin),
- des données disponibles d'efficacité non comparatives versus traitement actif et des données tolérance actuellement limitées ;
- de l'impact difficile à évaluer en l'état du dossier de la mise à disposition d'une injection sous-cutanée par mois sur l'organisation du système de soins,

l'intérêt supplémentaire de santé publique attendu pour la spécialité SIMPONI par rapport aux alternatives existantes dans cette indication ne peut être évalué.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIMPONI est important dans le « traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un

traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué » et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- les données d'efficacité et de tolérance versus placebo,
- l'absence de données comparatives directes versus les autres anti-TNF notamment l'infliximab,

la Commission de la transparence considère que SIMPONI (golimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels.

010.3 Population cible

Selon son AMM, la population susceptible d'être traitée par SIMPONI est constituée par les patients adultes ayant une RCH active modérée à sévère et n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

La prévalence et l'incidence de la RCH chez l'adulte peuvent être approchées à partir des sources suivantes :

- bien que la RCH ne soit pas une maladie rare, des données sont fournies par la base de données ORPHANET¹¹. Selon cette source, en Europe occidentale et aux Etats-Unis, la RCH a une prévalence estimée de 1 pour 1 500 personnes (40 000 patients atteints de RCH en France selon leur estimation). En appliquant ce chiffre aux données INSEE relative à la population française au 1^{er} janvier 2014 (65 821 000), la population atteinte de RCH en France pourrait être estimée à 44 000 personnes.
- selon les données publiées en 2013¹² issues du registre EPIMAD qui couvre 9,3% de la population française, le taux d'incidence de la RCH est de 4,4 pour 100 000 habitants ce qui extrapolé à la population française au 1^{er} janvier 2014 (65 821 000), représenterait moins de 3000 nouveaux cas par an. Cette source ne donne aucune information sur la prévalence.
- selon les données de l'assurance maladie, au 31 décembre 2011, 56 204 patients (âge moyen 50 ans) étaient bénéficiaires d'une ALD pour RCH (colite ulcéreuse). En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 63 900 le nombre de personnes atteints de RCH en France en 2013. Selon les experts, ce chiffre peut être retenu pour le calcul de la population cible.

Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15%¹³ des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF.

11 Orphanet mise à jour de 2011, site consulté le 24 janvier 2014

12 C. Gower-Rousseau, F. Vasseur, M. Fumery et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). Digestive and Liver Disease 45 (2013) 89– 94.

13 Avis de la commission pour REMICADE et HUMIRA dans la RCH

Sur ces bases, la population susceptible de tirer un bénéfice d'un traitement par SIMPONI (RCH active, modérée à sévère en échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs) pourrait être estimée comme comprise entre 6 600 et 9 600 patients soit moins de 10 000 patients.

En conclusion

La population cible du golimumab dans la RCH active, modérée à sévère en échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs peut être estimée à moins de 10 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission note qu'un nouveau dosage de golimumab à 100 mg a été spécifiquement développé par le laboratoire pour la prise en charge des patients dans la RCH du fait de la posologie décrite dans l'AMM pour la phase d'induction et pour la phase d'entretien des patients pesant 80 kg et plus. Ce complément de gamme fait l'objet d'un avis d'inscription distinct.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que SIMPONI est un médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données issues des registres demandées dans le cadre du PGR de cette spécialité.