



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1er Février 2012

SIMPONI 50 mg, solution injectable

Boîte de 1 stylo pré-rempli - 0,5 ml (CIP : 397 307.4)

Boîte de 1 seringue pré-remplie- 0,5 ml (CIP : 397 309.7)

Laboratoire MSD FRANCE

Golimumab

Code ATC: L04AB06 (anti-TNF)

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne.

Médicament d'exception

Date de l'AMM : 01/10/2009 (centralisée : Rapporteur Suède, Co-rapporteur France)

Date du dernier rectificatif d'AMM : 05/09/2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Golimumab.

1.2. Indications

« 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)¹, 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. »

1.3. Posologie

« Le traitement par SIMPONI doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique ou de la spondylarthrite ankylosante. Les patients traités par SIMPONI devront recevoir la carte de signalement patient.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

SIMPONI 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.
SIMPONI doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

Rhumatisme psoriasique

SIMPONI 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Spondylarthrite ankylosante

SIMPONI 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

¹ On attribue généralement le terme traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et un effet sur l'évolution de la maladie notamment la progression radiographique des dommages structuraux. Les anglo-saxons utilisent le terme « DMARD » Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Les traitements de fond dits classiques (TFC) par opposition aux biothérapies (anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab...) incluent le MTX (traitement de fond classique de référence dans la PR), le léflunomide, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, les sels d'or, l'azathioprine, la D-pénicillamine et la tiopronine.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai.

Chez les patients pesant plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, on peut envisager, avec prudence, d'augmenter la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

En cas d'oubli d'une prise de SIMPONI

Si un patient oublie une injection de SIMPONI le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

-si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier mensuel initial.

-si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier mensuel devra être établi à partir de la date de cette injection.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale et hépatique

SIMPONI n'a pas été étudié chez cette population de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être émise. »

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de SIMPONI n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Aucune donnée n'est disponible. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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

2.2. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments anti-TNF indiqués dans le traitement de la PR :

- administrés par voie sous-cutanée
 - CIMZIA (certolizumab pegol), (200 mg toutes les 2 semaines)
 - ENBREL (étanercept), (50 mg/semaine ou 25 mg 2 fois/semaine)
 - HUMIRA (adalimumab), (40 mg toutes les 2 semaines)
- administré par voie intraveineuse
 - REMICADE (infliximab), (3 mg/kg administrés en perfusion IV d'une durée de 2 h suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines).

Le service médical rendu par ces médicaments est important.

Pour mémoire, il existe des différences de libellé d'indication entre ces médicaments :

- SIMPONI comme ENBREL, HUMIRA et REMICADE sont indiqués en 1^{ère} intention c'est-à-dire chez les patients naïfs de MTX et en 2^{ème} intention (échec du traitement de fond anti-rhumatismal).
- CIMZIA n'a l'AMM qu'en 2^{ème} intention.
- SIMPONI comme REMICADE doivent être utilisés uniquement en association au MTX alors qu'ENBREL, HUMIRA et CIMZIA peuvent être utilisés en monothérapie (en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate au MTX).

Médicaments à même visée thérapeutique

Autres biothérapies indiquées dans la PR :

- ROACTEMRA (tocilizumab) : anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6
- KINERET (anakinra) : antagoniste du récepteur de l'interleukine-1
- ORENCIA (abatacept) : inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T
- MABTHERA (rituximab) : anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B

Les traitements de fond classiques² de la PR :

- spécialités à base de méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine et tiopronine.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements de fond :

- les spécialités à base de ciclosporine.

²Certains traitements de fond classiques sont en cours de réévaluation par la Commission de la Transparence

2.3. Rhumatisme psoriasique (RP)

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments anti-TNF indiqués dans le traitement du RP : ENBREL (étanercept), HUMIRA (adalimumab) et REMICADE (infliximab). Ils peuvent être utilisés seuls ou en association au MTX.

Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements de fond du rhumatisme psoriasique : méthotrexate et léflunomide. En pratique d'autres traitements de fond ne disposant pas d'une A.M.M dans cette indication sont aussi utilisés, en particulier la sulfasalazine.

2.4. Spondylarthrite ankylosante (SA)

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments anti-TNF indiqués dans le traitement de la SA : ENBREL (étanercept), HUMIRA (adalimumab), REMICADE (infliximab).
Le libellé d'indication de ces médicaments est identique dans cette indication.

Médicaments à même visée thérapeutique

Les AINS éventuellement être associés à la sulfasalazine ou au méthotrexate³.

³ Ces médicaments n'ont pas l'AMM dans cette indication

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

Le laboratoire a fourni trois études cliniques de phase III, réalisées entre décembre 2005 et septembre 2007, qui ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du golimumab (SIMPONI) en monothérapie et en association au MTX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients :

- naïfs de MTX (étude GO-BEFORE) ou,
- insuffisamment répondeurs au méthotrexate (MTX) à une dose moyenne orale ou parentérale 10-20 mg/semaine (étude GO-FORWARD) ou,
- déjà traités par au moins un anti-TNF (étude GO-AFTER).

Le schéma thérapeutique validé par l'AMM est une injection SC de 50 mg de golimumab une fois par mois à la même date en association au MTX. Dans ces études, le schéma évalué a été celui d'une injection SC à 50 mg ou 100 mg toutes les 4 semaines en monothérapie et en association au MTX.

Le critère principal de jugement d'efficacité de ces trois études était la proportion de répondeurs ACR⁴ 50 à la semaine 24 (étude GO-BEFORE) ou ACR 20 à la semaine 14 (études GO-FORWARD et GO-AFTER). La réduction de la progression des dommages structuraux a été évaluée dans l'étude GO-BEFORE (co-critère principal à S52) à l'aide du score de Sharp modifié par Van der Heijde (VdH-S). La méthodologie de ces trois études est décrite dans le tableau 1 ci-après.

4 ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique. La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

- VS ou CRP (C-Réactive Protéine)
- activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,
- activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,
- douleur évaluée sur une EVA,
- indice de handicap

La réponse ACR 50 à une amélioration de 50% de ces paramètres.

Tableau 1. Méthodologie des études ayant évalué l'efficacité du golimumab dans le traitement de la PR

Etude	Type d'étude	Patients N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères principal d'évaluation
GO-BEFORE C0524T05 (12/12/05 au 01/10/07)	Contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle Durée : 1 an (52 semaines)	637	Patients adultes avec PR diagnostiquée depuis au moins 3 mois, active (au moins 4 articulations douloureuses et gonflées), naïfs de MTX et d'anti-TNF. N'ont pas été inclus les patients ayant reçu d'autres traitements de fond, anakinra, des corticoïdes injectables dans les 4 semaines précédentes, ceux ayant des pathologies inflammatoires, infectieuses notamment tuberculose.	Injection SC toutes les 4 semaines : - Pbo+ MTX – n = 160 - GLM 100 mg + Pbo – n = 159 - GLM 50 mg + MTX – n = 159 - GLM 100 mg + MTX – n = 159 MTX : 10 mg à S0 puis augmentation progressive pour atteindre 20 mg/semaine à S8. La dose moyenne de MTX a été de 17 mg/semaine	- % de patients répondeurs ACR 50 à S24 - Variation du score de Sharp modifié par van der Heijde ⁵ (VdH-S) à S 52
GO-FORWARD C0524T06 (19/12/05 au 17/09/07)	contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle Durée : 24 semaines	444	Patients adultes avec PR diagnostiquée depuis au moins 3 mois, active (au moins 4 articulations douloureuses et gonflées) malgré un traitement par MTX (au minimum 15 mg/semaine mais ≤ 25 mg/semaine) . N'ont pas été inclus les patients ayant reçu d'autres traitements de fond, anakinra, des corticoïdes injectables dans les 4 semaines précédentes, ceux ayant des pathologies inflammatoires, infectieuses notamment tuberculose.	Injection SC toutes les 4 semaines : - Pbo+ MTX - n= 133 - GLM 100 mg + Pbo – n = 133 - GLM 50 mg + MTX – n = 89 - GLM 100 mg + MTX – n = 89 MTX : 10 mg à 20 mg/semaine (dose moyenne non documentée)	-% de patients répondeurs ACR 20 à S14 et - amélioration HAQ à S24
GO-AFTER C0524T11 (21/02/06 au 26/09/07)	Contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle Durée : 24 semaines	461	Patients adultes avec PR diagnostiquée depuis au moins 3 mois, active (au moins 4 articulations douloureuses et gonflées). Les patients devaient avoir été traités par un ou plusieurs anti-TNF (étanercept, adalimumab, infliximab). Ils pouvaient poursuivre leur traitement par MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine, corticoïdes, AINS.	Injection SC toutes les 4 semaines : - Pbo - n= 155 - GLM 50 mg – n = 153 - GLM 100 mg – n = 153 dose moyenne environ 16,7mg/semaine	% de patients répondeurs ACR 20 à S14

GLM : golimumab ; Pbo : placebo, MTX : Méthotrexate

5 Le score de Sharp modifié prend en compte l'évaluation des érosions et du pincement articulaire des mains et des pieds.

Résultats :

Patients naïfs de MTX : Etude GO-BEFORE⁶

Caractéristiques des patients inclus :

L'âge médian était de 50 ans, le poids médian de 69 kg et la durée médiane de la PR, comprise entre 1 et 1,8 an. La PR était d'activité modérée à sévère avec un nombre médian d'articulations gonflées qui était compris entre 11 et 13 et un nombre médian d'articulations douloureuses compris entre 24,5 et 26.

L'étude a comporté 2 périodes :

- une période double aveugle jusqu'à 52 semaines qui incluait un échappement précoce à la semaine 28 ; les patients n'ayant pas obtenu une amélioration d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion du nombre d'articulations gonflées et douloureuses pouvaient recevoir un traitement de secours (posologie supérieure de golimumab).
- une période ouverte de suivi des patients entre les semaines 52 et 268.

Le plan d'analyse statistique pour les 2 critères principaux, prévoyait de comparer la combinaison des deux doses de golimumab (50 et 100 mg) au placebo chez des patients traités par MTX. Si le résultat était statistiquement significatif, une comparaison de chacun des groupes golimumab + MTX au groupe placebo + MTX pouvait être effectuée. L'analyse a été réalisée en ITT (population randomisée).

Résultats sur les critères principaux

L'analyse principale de l'étude n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes combinés golimumab 50 et 100 mg + MTX et le groupe MTX + placebo sur le co-critère principal symptomatique : la réponse ACR 50 à 24 semaines (cf. tableau 2).

Tableau 2. Proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 50 à 24 semaines (critère principal) dans l'étude GO-BEFORE

	Pbo + MTX	GLM 100 mg + Pbo	GLM 50 mg + MTX	GLM 100 mg + MTX	GLM + MTX combinés (GLM 50mg + MTX et GLM 100 mg +MTX)
Répondeurs ACR 50 à S24 n (%)	47/160 (29,4)	52/159 (32,7)	64/159 (40,3)	58/159 (36,5)	122/318 (38,4)
p versus Pbo +MTX	-	NS	0,042	NS	NS

GLM : golimumab, Pbo : placebo, MTX : méthotrexate

A la semaine 24 (évaluation du critère principal clinique) :

- 5,0% des patients du groupe G 50 mg+MTX et 6,3% des patients du groupe MTX seul ont arrêté prématurément le traitement sous-cutané (golimumab).

- 5,7% des patients du groupe G50mg+MTX et 7,5% des patients du groupe MTX seul ont arrêté prématurément le traitement par voie orale (MTX).

Les principales raisons étaient la survenue d'effets indésirables ou d'une réponse thérapeutique insuffisante :

- effets indésirables : 0,6% dans groupe placebo + MTX vs 3,1% dans groupe G 50 mg + MTX
- réponse insuffisante : 0,6% dans groupe MTX + placebo vs 0% dans groupe G 50 mg + MTX

6 Emery P et al. Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneous Every Four Weeks in Methotrexate-Naïve Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60 : 2272-2283.

A la semaine 28, les patients ayant eu une amélioration inférieure à 20%, ont été considérés comme en échappement et ont reçu un traitement de secours avec maintien du double aveugle :

- 28 (17,5%) patients du groupe placebo + MTX ont ainsi été traités par golimumab 50 mg + MTX
- 22 (14 %) patients du groupe golimumab 100 mg + placebo ont été traités par golimumab 100 mg + MTX
- 20 (12,7%) du groupe golimumab 50 mg + MTX ont été traités par golimumab 100 mg + MTX
- 19 (12%) patients du groupe golimumab 100 mg + MTX n'ont pas eu de changement de leur traitement.

A la semaine 52 (semaine d'évaluation du critère primaire radiologique), il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe combiné golimumab + MTX (cf. tableau 3). La progression des signes radiographiques mesurée par le score de Sharp modifié par van der Heijde a été significativement moindre chez les patients traités par GLM 50 et 100 mg + MTX combinés ($0,41 \pm 3,93$) que chez ceux du groupe placebo + MTX ($1,37 \pm 4,56$) à la semaine 52, $p = 0,006$. Une différence a également été mise en évidence en faveur de GLM 50 mg + MTX (variation de $0,74 \pm 5,23$) versus placebo, $p = 0,015$. Cependant, le golimumab 100 mg seul n'a pas été supérieur au placebo + MTX sur ce critère.

Tableau 3. Evolution du score de Sharp modifié par Van der Heijde (VdH-S) entre l'inclusion et 52 semaines dans l'étude GO-BEFORE, patients naïfs de MTX (co-critère principal)

	Pbo + MTX	GLM 100 mg + Pbo	GLM 50 mg + MTX	GLM 100 mg + MTX	GLM + MTX combinés
Valeur basale					
N	160	155	158	159	317
Moyenne \pm écart-type	19,71 \pm 35,44	20,42 \pm 30,90	18,69 \pm 32,39	18,22 \pm 35,47	18,45 \pm 33,92
Variation depuis l'inclusion					
N	160	159	159	159	318
Moyenne (écart-type)	1,37 \pm 4,55	1,25 \pm 6,15	0,74 \pm 5,23	0,07 \pm 1,83	0,41 \pm 3,93
p vs Pbo + MTX		NS	0,015	0,025	0,006

GLM : golimumab, MTX : méthotrexate

À 52 semaines, la proportion d'arrêts prématurés du traitement SC a été de 11,3% dans le groupe golimumab 50 mg + MTX, de 13,8 % dans le groupe golimumab 100 mg + MTX et de 12,5 % dans le groupe placebo + MTX, principalement pour effets indésirables.

À 52 semaines, la proportion d'arrêts prématurés du traitement per os a été de 12,6% dans le groupe golimumab 50 mg + MTX de 14,5 % dans le groupe golimumab 100 mg + MTX et de 13,1 % dans le groupe placebo + MTX principalement pour effets indésirables.

En cumulant le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement pour efficacité insuffisante au cours de l'étude et ceux ayant reçu un traitement de secours à la semaine 28 en raison d'un échappement thérapeutique, la proportion de patients ayant arrêté prématurément leur traitement pour efficacité insuffisante à 1 an a été de 23,8 % avec le golimumab 50 mg + MTX versus 30% avec le placebo + MTX.

A 104 semaines (données intermédiaires de suivi ouvert à 268 semaines), 96 patients sur les 159 randomisés dans le groupe GLM 50 mg + MTX étaient toujours traités. Une réponse ACR 20 a été obtenue chez 85 patients (88,5%), ACR 50 chez 66 patients (69,5 %) et ACR

70 (55,8 %). Les effets radiologiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104.

Une analyse *post-hoc* en intention de traiter modifiée a été présentée par le laboratoire mais n'a pas été retenue par la Commission en raison de ses limites méthodologiques.

Patients ayant une PR en échec de MTX : Etude GO-FORWARD⁷ :

Caractéristiques des patients inclus :

L'âge médian était de 51 ans et le poids moyen de 70 kg. La durée médiane de la PR était de 4,5 ans dans le groupe golimumab 50 mg + MTX, de 6,7 ans dans le groupe golimumab 100 mg + MTX et de 6,5 ans dans le groupe placebo+MTX. Le nombre médian des articulations douloureuses était de 26,7 dans le groupe golimumab combiné et de 24,9 dans le groupe placebo. Le nombre médian des articulations gonflées était de 15,5 dans le groupe golimumab combiné et de 14,8 dans le groupe placebo.

Comme l'étude GO-BEFORE, l'étude GO-FORWARD a comporté 2 périodes :

- une période double aveugle de 0 à S 52 qui incluait un échappement précoce à S 16.
- une période ouverte de suivi des patients entre S 52 et S 268.

L'analyse a été réalisée en ITT (population randomisée).

Le plan d'analyse statistique prévoyait de comparer la combinaison de deux doses de golimumab (50 et 100 mg) au placebo chez des patients traités par MTX. Si le résultat était statistiquement significatif, une comparaison de chacun des groupes golimumab + MTX au groupe placebo + MTX pouvait être effectuée.

Le golimumab aux doses de 50 et 100 mg en association au MTX s'est montré supérieur au MTX sur les deux critères principaux de l'étude (cf. tableau 4). Aucune différence statistiquement significative n'a toutefois été mise en évidence entre golimumab 100 mg en monothérapie et le MTX.

⁷ Keystone EC et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009;68:789-786

Tableau 4. Proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20 à 14 semaines et une amélioration moyenne du HAQ dans l'étude GO-FORWARD

	Pbo + MTX	GLM 100 mg + Pbo	GLM 50 mg + MTX	GLM 100 mg + MTX	GLM + MTX combinés (GLM 50 mg + MTX et GLM 100 mg +MTX)
Répondeurs ACR 20 à S14					
n (%)	44/133 (33,1)	59/133 (44,4)	49/89 (55,1)	50/89 (56,2)	99/178 (55,6)
p vs Pbo+MTX	-	NS	0,001	<0,001	<0,001
Amélioration du score HAQ à S 24					
Moyenne	0,13±0,58	0,24±0,66	0,47±0,55	0,45±0,52	0,46±0,53
p vs MTX+Pbo	-	NS	<0,001	<0,001	<0,001

GLM : golimumab, Pbo : placebo, MTX : méthotrexate

Entre les semaines 24 et 52, la réponse, en termes d'ACR 20 avec golimumab 50 mg en association au MTX a été maintenue.

L'amélioration du score HAQ a été maintenue jusqu'à la semaine 104.

Cette étude a comporté un critère secondaire radiologique : variation du score de Sharp modifié par Van der Heijde (VdH-S) entre l'inclusion et 24 semaines. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes GLM + MTX et le groupe placebo + MTX pour ce score à S 24. Cependant, cette évaluation a été faite à trop court terme (24 semaines).

Tableau 5. Evolution du score de Sharp modifié par Van der Heijde (VdH-S) entre l'inclusion et 24 semaines dans l'étude GO-FORWARD, patients en échec du MTX (critère secondaire)

	Pbo + MTX	GLM 100 mg + Pbo	GLM 50 mg + MTX	GLM 100 mg + MTX	GLM + MTX combinés (GLM 50 mg + MTX et GLM 100 mg +MTX)
Sujets randomisés	133	133	89	89	178
Valeur basale					
N	131	130	88	87	175
Moyenne ± écart-type	36,70±52,06	37,42±52,45	29,67 ±39,29	39,57±56,10	34,59±48,49
Variation VdH-S entre S0 et S 24					
N	133	133	89	89	178
Moyenne (écart-type)	0,55 ±2,35	0,27±1,60	0,60±2,74	0,23±1,34	0,41±2,16
p vs Pbo + MTX		NS	NS	NS	NS

En raison d'une réponse insuffisante à 16 semaines, 30,8% des patients du groupe placebo et 16,9% des patients du groupe GLM 50 mg +MTX ont reçu un traitement de secours.

Patients ayant été traités par anti-TNF : Etude GO-AFTER⁸

Caractéristiques des patients inclus :

8 Smolen J S et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009.

L'âge médian était de 54 ans, le poids médian de 75 kg, la durée médiane de la PR était de 8,65 ans dans le groupe golimumab 100 mg + MTX et de 9,8 ans dans le groupe placebo. La PR était d'activité modérée à sévère : le nombre médian des articulations douloureuses était de 14, celui des articulations gonflées de 26. La proportion de patients traités par MTX à l'inclusion était de 66,8% avec le golimumab (50 et 100 mg) et de 65,8% avec le placebo. La dose moyenne de MTX à l'inclusion était de 16,8 mg/semaine. La totalité des patients avaient été traités par au moins un anti-TNF, 24,9% par 2 anti-TNF et 9,3% par 3 anti-TNF.

Parmi les sujets inclus, 58% avaient arrêté le traitement anti-TNF pour inefficacité, 13% pour intolérance et 29% pour autre raison (dont financière).

Les résultats de cette étude n'ont pas été repris dans le RCP en raison de l'absence de définition claire des raisons d'arrêts de traitement anti-TNF notamment de « la non-réponse à un traitement anti-TNF – cf. EPAR.

Tableau 6. Proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20 à 14 semaines (critère principal) dans l'étude GO-AFTER

	Pbo	GLM 50 mg	GLM 100 mg	GLM doses combinées
Répondeurs ACR 20 à S14 n (%)	28/155 (18,1)	54/153 (35,3)	58/153 (37,9)	112/306 (36,6)
p vs Pbo		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sujets répondeurs ACR 20 à S14 parmi ceux recevant du MTX à l'inclusion N (%)	18/107 (16,8)	41/103 (39,8)	42/102 (41,2)	83/205 (40,5)

GLM : golimumab, Pbo : placebo

Données comparatives versus les autres biothérapies

Aucune étude n'a comparé le golimumab aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de la PR, notamment les autres anti-TNF.

Le laboratoire a présenté les résultats d'une comparaison indirecte selon une approche mixte évaluant l'efficacité du golimumab par rapport aux autres traitements de la PR en échec des DMARD (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept et infliximab). Un second objectif était la comparaison de l'efficacité du golimumab par rapport au rituximab chez les patients en échec à un anti-TNF. En raison de la faiblesse méthodologique de cette deuxième analyse, les résultats n'ont pas été présentés par le laboratoire.

Une méta-analyse multi-traitement à effets fixes et à effets aléatoires a été conduite. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre le golimumab et les autres anti-TNF pour les réponses ACR 20, 50 et 70 dans la PR chez les patients en échec aux DMARD.

Aucune comparaison indirecte de ce type n'a été effectuée chez les patients naïfs de MTX.

3.1.2. Rhumatisme psoriasique

L'efficacité du golimumab en monothérapie dans le traitement du rhumatisme psoriasique a été évaluée dans une étude : GO-REVEAL (C0524T08)⁹. Cette étude a été réalisée entre décembre 2005 et mai 2007.

Méthodologie :

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance du golimumab aux doses de 50 et 100 mg en injection SC toutes les 4 semaines en monothérapie, chez 405 patients ayant un rhumatisme psoriasique actif.

Principaux critères d'inclusion

- rhumatisme psoriasique actif malgré un traitement antérieur ou actuel par DMARD ou AINS
- nombre d'articulations gonflées et douloureuses ≥ 3
- psoriasis

Les patients préalablement ou actuellement traités par MTX pouvaient être inclus. Ces patients pouvaient poursuivre leur traitement avec une dose de MTX ne dépassant pas 25 mg/semaine. Les patients ayant préalablement été traités par anti-TNF n'étaient pas inclus.

Critères principaux d'efficacité :

- taux de réponse ACR 20 à la semaine 14 ;
- ralentissement de la progression radiologique évalué par le score de Sharp modifié par van der Heijde à la semaine 24

Parmi les critères secondaires figuraient le PASI¹⁰ 75, l'handicap évalué par le score HAQ¹¹, la qualité de vie SF-36.

Résultats :

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

L'âge médian était de 47 ans, le poids médian de 84 kg. La proportion de patients ayant plus de 3% de leur surface corporelle atteinte par le psoriasis était de 69,9% dans le groupe placebo et de 74,3% dans le groupe golimumab combiné. La durée médiane du RP était 5,10 ans dans le groupe placebo et de 5,15 ans dans le groupe golimumab combiné. Environ 43% des patients avaient une forme polyarticulaire de RP et 30% une forme périphérique.

La durée médiane du psoriasis était de 17,5 ans dans le groupe placebo et de 16,4 ans dans le groupe golimumab combiné.

Le nombre médian des articulations gonflées était de 10 dans les 2 groupes (golimumab combiné et placebo), celui des articulations douloureuses de 18.

Dans le groupe placebo, 47,8% des patients et dans le groupe golimumab combiné 47,9% des patients étaient traités par MTX à l'inclusion (dose moyenne 15 mg/semaine).

La proportion précise de patients traités concomitamment par MTX au cours de l'étude n'a pas été retrouvée dans le rapport d'étude clinique (environ la moitié des patients).

9 Kavanaugh A et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor α Antibody, Administred Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:976-986

10 Le PASI (Psoriasis Area Severity Index) se compose de la mesure de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial.

11 Health quality assessment, une diminution de 0,22 est considérée comme la variation minimale cliniquement significative

Résultats sur le critère principal :

➤ symptomatique

La supériorité par rapport au placebo du groupe combiné golimumab 50 et 100 mg pour la réponse ACR 20 à 14 semaines a été démontrée, $p < 0,001$.

Tableau 5. Proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à S14 dans l'étude réalisée dans le rhumatisme psoriasique – GO REVEAL

	Pbo	GLM 50 mg	GLM 100 mg	GLM doses combinées
Répondeurs ACR 20, n (%)	0/113 (8,8)	74/146 (50,7)	66/146 (45,2%)	140/292 (47,9)
p		<0,001	<0,001	<0,001

GLM : golimumab, Pbo : placebo

A la semaine 14, 8,8% des patients du groupe placebo, 4,8 % des patients du groupe GLM 50 mg et 1,4 % des patients du groupe GLM 100 mg ont arrêté leur traitement en raison principalement d'effets indésirables.

Un échappement précoce en cas de réponse insuffisante au traitement était prévu à S 16. Au total, 45,1% des patients du groupe placebo et 19,2% de ceux du groupe GLM 50 mg ont été considérés comme en échappement et ont reçu un traitement de secours.

A la semaine 104, 22,1% des patients du groupe placebo et 19,2 % des patients du groupe GLM 50 mg ont arrêté leur traitement principalement en raison d'effets indésirables.

➤ radiographique

A la semaine 24, la variation du score Sharp modifié par van der Heijde par rapport à l'inclusion (co-critère principal) a été significativement plus faible avec GLM 50 et 100 mg combinés ($-0,09 \pm 1,32$) qu'avec le placebo ($0,27 \pm 1,26$), $p = 0,015$.

Résultats sur les critères secondaires :

Le golimumab a également été supérieur au placebo sur les critères secondaires :

- le nombre de patients ayant eu une réponse PASI 75 à 14 semaines a été de 44/109 (40,4%) avec le golimumab 50 mg, de 63/108 (58,3%) avec le 100 mg versus 2/79 (2,5%) avec le placebo, $p < 0,001$.
- une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été mise en évidence sur les score HAQ et SF 36.

Données de suivi :

A 52 semaines et 104 semaines, la variation du score Sharp modifié par van der Heijde par rapport à l'inclusion a été similaire entre le groupe GLM et le groupe placebo :

- $0,28 \pm 7,45$ avec GLM 50 mg vs $0,25 \pm 2,62$ avec le placebo à S 52 (données disponibles pour 126 patients sur les 146 randomisés dans le groupe GLM 50 mg)
- $0,19 \pm 7,47$ avec GLM 50 mg vs $0,22 \pm 3,67$ avec le placebo à S 104 (données disponibles pour 114 patients sur les 146 randomisés dans le groupe GLM 50 mg).

A 104 semaines : 70 patients du groupe GLM 50 mg sur les 146 randomisés étaient toujours traités. Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était de 91,4 % (64/70).

Eléments de comparaison indirecte

Aucune étude n'a comparé le golimumab aux autres biothérapies disponibles dans le traitement du RP notamment les autres anti-TNF. Aucune méta-analyse de comparaison indirecte n'a été conduite.

3.1.3. Spondylarthrite ankylosante

L'efficacité du golimumab dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans une étude : GO-RAISE (C0524T09)¹². Cette étude a été réalisée entre décembre 2005 et mai 2007.

Méthodologie :

Etude comparative versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance du golimumab administré aux doses de 50 et 100 mg en injection SC toutes les 4 semaines chez 356 patients ayant une spondylarthrite ankylosante active. Les patients pouvaient poursuivre leur traitement de fond classique de façon concomitante.

Critères d'inclusion

- Age supérieur à 18 ans
- Diagnostic de SA selon les critères modifiés de New York, depuis au moins 3 mois avant le début de l'étude,
- SA active (BASDAI¹³ ≥ 4, EVA douleur rachidienne ≥ 4) malgré un traitement par AINS ou traitements de fond classique et non traitée antérieurement par anti-TNFα.

Critère principal de jugement : ASAS¹⁴20 à la 14^{ème} semaine.

Résultats (ITT)

L'analyse a été réalisée en ITT (population randomisée).

L'étude a comporté 3 phases :

- une période contrôlée versus placebo (semaine 0 à semaine 24) incluant une période d'échappement précoce à la semaine 16. En cas de réponse insuffisante, définie par une variation inférieure à 20% par rapport à la valeur initiale pour l'évaluation de la douleur rachidienne et de la raideur matinale, à la semaine 16, une modification thérapeutique était prévue :
 - du groupe placebo vers le groupe golimumab 50 mg,
 - du groupe golimumab 50 mg au groupe 100 mg,
 - pas de modification dans le groupe 100 mg.
- une période de traitement actif en aveugle (semaine 24 à semaine 104) débutant avec le cross-over des patients qui initialement dans le groupe placebo sont passés dans le groupe golimumab 50 mg à la semaine 24 ;

12 Inman RD et al. Efficacy and Safety of Golimumab in patients with Ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008; 58:3402-3412

13 BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou de 0 à 10 mm.

14 ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) : Il s'agit d'un critère composite comprenant 4 items :

- la mobilité déterminée par le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) qui évalue le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur le degré de mobilité fonctionnelle du patient appréciées par lui-même sur l'échelle visuelle analogique
- le score de la douleur apprécié par le patient sur l'EVA
- le degré d'inflammation apprécié par la moyenne des 2 derniers EVA de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) qui détermine l'intensité et la durée de la raideur matinale.
- appréciation globale par le patient sur l'EVA

ASAS 20 : un sujet est considéré comme répondeur s'il présente une amélioration d'au moins 20% d'au moins 3 des 4 items du score ASAS sans aggravation du quatrième item.

- une période d'extension (semaine 104 à semaine 268).

Caractéristiques initiales des patients :

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les trois groupes : l'âge médian était de 38,5 ans [18-83], le poids moyen de 75,2 kg [35,0-142,6].

Les caractéristiques cliniques étaient les suivantes :

- le score BASDAI moyen était de $6,61 \pm 1,52$ dans le groupe traité par placebo et de $6,70 \pm 1,54$ dans le groupe golimumab combiné ;
- le score médian d'évaluation globale de la maladie par le patient était de 7,1 avec le groupe golimumab combiné et de 7,2 avec le placebo ;
- le score médian de douleur lombaire était de 7,6 dans les deux groupes golimumab combiné et placebo (EVA de 0-10 cm) ;
- Cependant, la médiane de durée de la SA était différente selon les groupes : 5,15 ans dans le groupe golimumab 50 mg, 5,2 ans dans le groupe golimumab 100 mg et 7,25 ans dans le groupe placebo

Environ 68% des patients n'ont pas été traités concomitamment par d'autres médicaments de fond.

Résultats sur le critère principal :

Tableau 6. Proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à 14 semaines

	Placebo	GLM 50 mg	GLM 100 mg	GLM doses combinées
Répondeurs ASAS 20 à S14, n (%)	17/78 (21,8)	82/138 (59,4)	84/140 (60,0)	166/278 (59,7)
p		<0,001	<0,001	<0,001

GLM : golimumab, Pbo : placebo

A la 14^{ème} semaine, une différence statistiquement significative en faveur du golimumab a été mise en évidence sur le critère ASAS 20 ($p < 0,001$).

A la semaine 14, 2,6 % des patients du groupe placebo et 4,3 % des patients du groupe GLM 50 mg ont arrêté le traitement pour principalement effets indésirables.

Tableau 7. Résultats de suivi en ouvert à 52 et 104 semaines

	Switch à S16 des patients en échappement précoce au placebo pour golimumab 50 mg	Switch à S24 des autres patients sous placebo pour golimumab 50 mg (cross over)	Patients sous golimumab 50 mg répondeurs à S16 poursuivant leur traitement
Nombre de patients	41	35	113
Répondeurs ASAS 20 à S52 n (%)	25/34 (73,5)	29/34 (85,3)	85/98 (86,7)
Répondeurs ASAS 20 à S104n (%)	24/31 (77,4)	28/31 (90,3)	77/90 (85,6)

Eléments de comparaison indirecte

Aucune étude n'a comparé le golimumab aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de la SA notamment les autres anti-TNF.

Le laboratoire a proposé une méta-analyse de comparaison indirecte du golimumab aux autres anti-TNF indiqués dans la SA (adalimumab, étanercept et infliximab). Ces comparaisons indirectes ont été réalisées selon une approche mixte (Bayesian mixed treatment comparison). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les différents traitements. Les résultats des tests d'hétérogénéité permettant de s'assurer de la cohérence des comparaisons effectuées n'ont pas été présentés.

3.2. Tolérance

Les données de tolérance du golimumab sont issues des études cliniques réalisées chez un total de 3 329 patients dont 2 578 patients ayant reçu au moins une injection de golimumab (1600 pour PR, 392 pour RP, 353 pour SA et 231 pour asthme persistant sévère). Les effets indésirables très fréquemment ($\geq 1/10$) rapportés au cours de ces études cliniques ont été les infections des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite) survenues chez 7,2% des patients traités par golimumab versus 5,8% des patients traités par placebo.

Des infections sévères comprenant tuberculose, sepsis, pneumonies, infections fongiques et autres infections opportunistes ont été observées avec une fréquence de 1,4% chez les patients traités par golimumab et de 1,3% chez ceux traités par placebo.

L'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA au cours d'une année de suivi a été supérieure à celle attendue dans la population générale. L'incidence des lymphomes a été de 0,10; IC95% [0,01-0,37] pour 100 patients-années avec le golimumab versus 0 ; IC95% [0,00-0,90] pour 100 patients-années avec le placebo.

Un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 19 patients : 5 traités par placebo, 6 par golimumab 50 mg et 8 par golimumab 100 mg.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 5,8% des patients traités par golimumab et chez 2,2% de ceux traités par le contrôle (placebo ou MTX).

Une légère augmentation du taux de transaminases hépatiques ALAT (>1 et <3 x la limite normale supérieure) a été observée en proportion comparable chez les patients traités par golimumab (22,1%) et chez ceux traités par le contrôle (27,4%) dans les études réalisées dans la PR et le RP. Dans l'étude réalisée dans la SA, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (25,6%) que chez ceux traités par le contrôle (3,9%). Ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants.

Des anticorps anti-golimumab, presque totalement neutralisants in vitro, ont été rapportés chez 4% des patients traités par golimumab et chez 2,6% de ceux traités par le contrôle. Une moindre proportion de patients a eu des anticorps anti-golimumab avec l'association golimumab plus méthotrexate (2%) qu'avec le golimumab en monothérapie (7%). Le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab ne permet pas de tirer de conclusion définitive sur la relation entre ces anticorps et l'efficacité clinique ou la tolérance du golimumab (cf. RCP).

Les données de tolérance à long terme du golimumab sont actuellement limitées. Les données de pharmacovigilance disponibles couvrent 2 ans de commercialisation de SIMPONI à travers le monde. Selon le rapport périodique de pharmacovigilance internationale (PSUR) couvrant la période du 07 avril 2009 au 06 avril 2011, 43 décès ont été rapportés avec le golimumab pour un nombre de patients estimé depuis sa

commercialisation à environ 61 085 patients (dont la majorité 38 469 traités pour PR). Les causes fréquentes de ces décès étaient les infections 30,9%, les affections respiratoires 11,8 % et les affections cardiaques 10,3%. L'imputabilité de ces cas à SIMPONI est difficile compte tenu de l'âge avancé des patients, des co-morbidités et des traitements concomitants dont le MTX. Aucun effet indésirable non déjà intégré dans le RCP de SIMPONI n'a été rapporté au cours de ces 2 années de commercialisation.

3.3. Conclusion

Efficacité

Le schéma posologique validé par l'AMM pour SIMPONI (golimumab - GLM) dans ses 3 indications (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante) est une injection sous-cutanée (SC) de 50 mg une fois par mois à la même date chaque mois. Dans les études cliniques, l'efficacité de la posologie de 100 mg a également été évaluée. L'analyse des résultats de ces études comportait une analyse initiale qui consistait à comparer les résultats groupés des deux doses de GLM 50 et 100 mg au placebo. Si le résultat était statistiquement significatif, une comparaison de chacun des groupes GLM au placebo pouvait alors être réalisée. C'est pourquoi seuls les résultats groupés des deux doses de GLM sont présentés ci-après lorsqu'il n'y a pas eu de différence versus placebo.

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la tolérance du GLM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été évaluées dans trois études cliniques.

Dans une étude randomisée, double aveugle, chez 637 patients naïfs de méthotrexate (MTX), l'association GLM combiné (50 et 100 mg)/ MTX :

- n'a pas été supérieure à l'association placebo/MTX sur la réponse ACR 50 à 24 semaines (critère principal)
- a été supérieure à l'association placebo/MTX sur la variation du score de Sharp modifié par van der Heijde entre les semaines 0 et 52 (co-critère principal radiologique) : $0,74 \pm 5,23$ versus $1,37 \pm 4,56$ soit une différence de 0,63 en valeur absolue ; $p = 0,015$).

Dans une étude randomisée, double aveugle, chez 444 patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX, l'association GLM combiné (50 et 100 mg)/ MTX a été supérieure à l'association placebo/MTX sur le taux de répondeurs ACR 20 à 14 semaines : 55,6% versus 33,1%, $p=0,001$ et sur le score HAQ à la semaine 24. La variation du score de Sharp modifié par van der Heijde (critère secondaire) entre les semaines 0 et 24 n'a pas été statistiquement différente entre l'association GLM combiné (50 et 100 mg)/ MTX et l'association placebo/MTX ; le délai d'évaluation était toutefois trop court.

On ne dispose pas de comparaison directe d'efficacité entre GLM et les autres anti-TNF ayant une AMM dans la PR. Une méta-analyse de comparaison indirecte n'a pas mis en évidence de différence statistique entre le GLM et les autres anti-TNF chez les patients en échec des traitements de fond classiques de la PR pour les réponses ACR 20, 50 et 70. Aucune comparaison de ce type n'a été réalisée dans la population des patients naïfs de MTX, dans laquelle SIMPONI dispose aussi d'une AMM.

Rhumatisme psoriasique

Dans une étude randomisée, le GLM (50 et 100 mg) a été comparé en double aveugle au placebo chez des patients en échec d'un traitement antérieur ou actuel par DMARD (MTX pour environ la moitié des patients) ou AINS. Les patients inclus pouvaient poursuivre leur traitement par méthotrexate.

Le groupe combiné GLM (50 et 100 mg) a été supérieur au placebo sur

- le taux de répondeurs ACR 20 à 14 semaines (critère principal) : 47,9% versus 8,8%, $p < 0,001$;
- la variation du score de Sharp modifié par van der Heijde entre les semaines 0 et 24 (co-critère principal radiologique) : $-0,09 \pm 1,32$ versus $-0,27 \pm 1,26$; $p = 0,015$.

Le GLM 50 mg (seul dosage validé par l'AMM) a été supérieur au placebo pour la réponse ACR 20 : 50,7% versus 8,8%, $p < 0,001$ et la variation du score de Sharp : $-0,16 \pm 1,31$ vs $-0,27 \pm 1,26$; $p = 0,011$).

Aucune étude ou méta-analyse de comparaison indirecte n'a comparé le GLM au MTX et aux autres anti-TNF ayant l'AMM dans le rhumatisme psoriasique

Spondylarthrite ankylosante

Dans une étude randomisée, le GLM (50 et 100 mg) a été comparé en double aveugle au placebo pendant 24 semaines chez 356 patients ayant une spondylarthrite ankylosante active. Les patients pouvaient poursuivre leur traitement de fond classique de façon concomitante.

Le GLM 50 mg a été supérieur au placebo sur le score ASAS 20 à 14 semaines (critère principal) : 59,4% versus 21,8% $p < 0,001$.

L'effet structural du GLM n'a pas été démontré dans la SA (comme pour les autres anti-TNF).

Aucune étude n'a comparé le GLM aux autres anti-TNF MTX ayant l'AMM dans la spondylarthrite ankylosante mais une méta-analyse de comparaison indirecte fournie par le laboratoire, n'a mis en évidence de différence statistique entre le GLM et les autres anti-TNF.

Tolérance

La tolérance apparaît comparable à celle connue des autres anti-TNF, notamment les risques d'infection dont des voies respiratoires hautes (7,2% versus 5,8% avec placebo) et de tumeur maligne dont les lymphomes (0,10 % versus 0 avec placebo) et les cancers de la peau autres que le mélanome (6 avec GLM 50 mg, 8 avec GLM 100 mg vs 5 avec placebo). Les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes dans les groupes GLM que témoins (5,8% vs 2,2%). Il en est de même pour l'augmentation des ALAT au cours de la spondylarthrite ankylosante (25,6% vs 3,9%) et pour la présence d'anticorps anti-golimumab (4% vs 2,6%).

Les données de tolérance à long terme du golimumab sont limitées. Les données de pharmacovigilance sur les 2 années de commercialisation dans le monde, n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable non identifié dans le cadre des essais cliniques. Un total de 43 décès liés à une infection 30,9%, une affection respiratoire 11,8 % et cardiaque 10,3%, ont été rapporté chez les 61 085 patients traités par SIMPONI. Le plan de gestion de risque intègre la surveillance des risques identifiés et potentiels en particulier infectieux et carcinogène.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

SIMPONI entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité/ effets indésirables est important.

Intérêt en termes de santé publique

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante et qui constitue une cause majeure d'invalidité. Elle est responsable d'une diminution marquée de la qualité de vie et son retentissement psychologique est important. Ses conséquences économiques sont considérables tant par les consommations de soins qu'elle engendre que par la perte de journées de travail qu'elle occasionne.

En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scolioses graves) représentaient la sixième cause la plus fréquente de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD¹⁵.

En termes de santé publique, le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde est donc important.

Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la polyarthrite rhumatoïde ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (objectifs 83 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011) malgré l'existence de thérapeutiques disponibles.

La spécialité SIMPONI devrait contribuer, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, en l'absence de données comparatives par rapport aux autres anti-TNF alpha, et sur la base des résultats issus d'une analyse en sous-groupe a posteriori de l'étude GO-BEFORE chez les patients naïfs au MTX, il n'est pas attendu de SIMPONI un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SIMPONI dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu, dans la population des patients en échec du méthotrexate (MTX), de :

¹⁵ L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

- la démonstration de la supériorité de SIMPONI 50 mg en association au méthotrexate en termes de réponse clinique (ACR 20),
- des résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte suggérant l'absence de différence d'efficacité par rapport aux autres anti-TNF,

la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par SIMPONI en association au MTX est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients en échec du MTX.

Chez les patients naïfs de MTX, en raison de l'absence de démonstration de sa supériorité en termes de répondeurs ACR 50 par rapport au MTX seul et, du faible recul en termes de tolérance, la Commission considère que le service médical rendu par SIMPONI est insuffisant, au regard des thérapies disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette population.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

La supériorité de SIMPONI sur le placebo a été démontrée pour la réponse ACR 20 et sur le critère radiologique. La tolérance semble similaire à celle des autres anti-TNF, avec comme risques identifiés les infections et tumeurs malignes. Le recul reste limité.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SIMPONI est important dans cette indication.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau induit par le rhumatisme psoriasique est modéré. Celui représenté par les patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur est faible du fait de leur nombre plus restreint.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de spondylarthropathies et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 84 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011). La spécialité SIMPONI devrait contribuer, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

En l'absence de données comparatives par rapport aux autres anti-TNF alpha et sur la base des résultats d'une seule étude clinique, il n'est pas attendu de SIMPONI un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SIMPONI dans cette indication.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention, pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond, notamment le méthotrexate.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par SIMPONI est important.

Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui peut être grave et invalidante. Elle évolue le plus souvent par poussées inflammatoires, ses risques évolutifs principaux sont l'ankylose vertébrale, l'atteinte des hanches ou des atteintes extra-squelettiques (notamment cardiaques).

SIMPONI est un traitement symptomatique. Sa supériorité par rapport au placebo sur le critère ASAS 20 a été démontrée. Comme pour les autres anti-TNF, son effet structural n'a pas été démontré.

Son rapport efficacité/effets indésirables dans la spondylarthrite ankylosante est important.

Intérêt en termes de santé publique

La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique grave et invalidante et qui constitue une cause importante d'invalidité. Elle est responsable d'une diminution marquée de la qualité de vie et son retentissement psychologique est important. Ses conséquences économiques sont lourdes tant par les consommations de soins qu'elle engendre que par la perte de journées de travail qu'elle occasionne.

En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scoliose graves) représentaient la sixième cause la plus fréquente de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD¹⁶.

Le fardeau de santé publique induit par la spondylarthrite ankylosante est modéré, y compris pour la sous-population de patients concernés par l'indication.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la spondylarthrite ankylosante ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (objectifs 84 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011) malgré l'existence de thérapies disponibles.

Les anti-TNF alpha contribuent notamment à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié. SIMPONI contribue, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, en l'absence de données comparatives par rapport aux autres anti-TNF, il n'est pas attendu de SIMPONI un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, compte tenu des autres thérapies disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SIMPONI dans cette indication.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention, en situation d'échec, de réponse insuffisante, d'intolérance et de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par SIMPONI est important.

¹⁶ L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de :

- polyarthrite rhumatoïde qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée,
- rhumatisme psoriasique et,
- spondylarthrite ankylosante.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde :

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique.

Le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. La posologie maximale tolérée est de 25 mg/semaine mais doit être adaptée au contexte clinique et à la tolérance au traitement.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF.

Les anti-TNF tels que l'adalimumab, le certolizumab et l'étanercept, sont employés seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate. L'infliximab doit être employé en association à un médicament de fond, en particulier le méthotrexate. Les anti-TNF peuvent être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Selon les experts, environ 30% des patients ont une réponse inadéquate ou insuffisante aux anti-TNF à 2 ans.

En cas d'échec du traitement anti-TNF, les alternatives peuvent être :

- le recours à un autre anti-TNF,
- le recours à une biothérapie ayant une cible thérapeutique différente: le rituximab (anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B), l'abatacept (inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T), le tocilizumab (anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6).

Rhumatisme psoriasique :

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Bien que le traitement de fond le plus utilisé et le plus efficace soit le méthotrexate, il n'est pas constamment efficace. En cas d'inefficacité ou de non réponse au méthotrexate, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF.

Spondylarthrite ankylosante :

Le traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante a pour objectif de réduire la douleur et la raideur rachidienne, et de ce fait de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.

Il repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées.

En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Dans la spondylarthrite ankylosante, les traitements de fond (ex: sulfasalazine, méthotrexate) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Les anti-TNF sont donc des traitements pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

Place de SIMPONI dans la prise en charge de ces trois rhumatismes inflammatoires :

SIMPONI en association au MTX, constitue une alternative aux autres anti-TNF disponibles dans la prise en charge ambulatoire de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant eu un échec à un traitement de fond anti-rhumatismal dont le MTX.

SIMPONI seul ou en association au MTX constitue également une alternative aux autres anti-TNF disponibles dans la prise en charge ambulatoire du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Cette spécialité s'administre par voie sous cutanée une fois par mois à la même date chaque mois.

4.4. Population cible

Polyarthrite rhumatoïde :

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France peut être estimée à l'aide de l'étude Guillemin et Saraux de 2001¹⁷ à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans.

En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2012 (50 893 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 158 000 patients.

Par ailleurs, en se fondant sur les données de la CNAMTS¹⁸ relatives au nombre de personnes en ALD pour PR, après ajustement, la population de patients ayant une PR grave évolutive en 2009 a pu être estimée à environ 200 000 patients.

En effet, selon les données CNAMTS, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive était de 160 409 personnes au 31 décembre 2008, une augmentation de 6,2% a été observée entre 2005 et 2006, entre 2006 et 2007, elle a été de 6,8% et entre 2007 et 2008, elle a été de 7%. En supposant que le taux d'augmentation des ALD pour polyarthrite continue d'augmenter à un rythme de 6,5% par an, le nombre de personnes en ALD pour PR grave en 2011 serait d'environ 180 000.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on peut estimer à 200 000, le nombre de personnes souffrant de polyarthrite grave évolutive en France en 2011.

Selon avis d'expert, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate. Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert) soit une population comprise entre 16 000 et 20 000 patients.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond

17 Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1427-1430.

18 Assurance maladie. Points de repère n°27 – décembre 2009 - les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008.

classique et susceptible d'être traitée par SIMPONI est au maximum comprise entre 16 000 à 20 000 patients.

Rhumatisme psoriasique

D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19%, IC 95 [0,08-0,35]. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2012 (50 893 000), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 97 000 personnes adultes (estimation comprise entre 41 000 et 178 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.
- 15% à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur ces bases, 7 000 à 12 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique de forme périphérique, sévère et évolutive auraient une réponse inadéquate au traitement de fond.

La population cible de SIMPONI dans le rhumatisme psoriasique est donc comprise entre 7000 et 12 000 patients.

Spondylarthrite ankylosante

D'après les données internationales, le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante serait de l'ordre de 0,1% à 1,1%.

Cependant, d'après l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie (2001), le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante en France, dans la population âgée de 18 ans et plus serait au maximum de l'ordre de 0,14% soit environ 71 000 patients.

Ce chiffre est cohérent avec les données de la CNAMTS¹⁸ relatives au nombre de personnes en ALD pour spondylarthrite ankylosante au 31 décembre 2008 (62 366 patients).

Selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels et pourraient tirer bénéfice d'un traitement par SIMPONI.

Sur ces bases, la population cible de SIMPONI dans la spondylarthrite ankylosante est de l'ordre de 10 700 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications limitées à :

- la polyarthrite rhumatoïde en deuxième intention c'est-à-dire en échec du méthotrexate
- le rhumatisme psoriasique et,
- la spondylarthrite ankylosante.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

4.5.3. Médicament d'exception

4.5.4. Demande d'étude post-inscription :

A la demande de la Direction générale de la santé, la Commission de Transparence souhaite disposer de données complémentaires sur le long terme, en vue de la réévaluation de SIMPONI, chez des patients pris en charge pour un rhumatisme inflammatoire chronique et dont les objectifs seront :

- de décrire les modalités de prescription (posologie, association avec le méthotrexate et autres co-prescriptions, ...) et les patients traités (données socio-démographiques, histoire et sévérité de la maladie, handicap et invalidité, antécédents, comorbidités, ...),
- d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie et du handicap, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme, ...),
- de décrire la stratégie thérapeutique (les échecs aux traitements antérieurs dont le MTX ou d'autres anti-TNF alpha avec les motifs d'arrêts, le recours à d'autres biothérapies,...) et l'utilisation de soins et services de santé.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.