



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

24 JUIN 2020

infliximab

REMSIMA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement, de deux nouvelles présentations par voie sous-cutanée de l'infliximab, en association avec le méthotrexate (MTX), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde uniquement chez les adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le MTX, a été inadéquate.

Avis défavorable au remboursement chez les patients naïfs de méthotrexate et des autres DMARD.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations françaises et européennes, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) repose sur la prescription précoce d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie

peut être proposée qui sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible. Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint.

En 1^{ère} ligne, le MTX est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la PR. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés. La Commission estime que la prescription d'un médicament biologique (en association ou en monothérapie) ne se justifie pas en 1^{ère} ligne, sauf en cas de contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont : les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances, ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),
- En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que l'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK doivent être privilégiés compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au MTX seul.

Il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative et compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse. Selon les recommandations, en deuxième ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission préconise que les nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases, soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie)

Place du médicament

REMSIMA 120 mg solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, en association au méthotrexate, est un traitement de 2^{ème} intention dans le traitement de la PR active de l'adulte, en cas d'échec (réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication) d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le MTX.

Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, la prescription d'un biologique (en association avec le MTX ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne de traitement de la PR sévère, active, évolutive des patients adultes non précédemment traitée par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement). Par conséquent, l'infliximab comme les autres anti-TNF n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement de la PR.

Ces deux présentations sont les premières adaptées à une administration sous-cutanée de l'infliximab, elles représentent donc une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de PR nécessitant un traitement par médicament biologique. La non-infériorité de la forme sous-cutanée par rapport à la forme intraveineuse a été démontrée, en association au MTX, chez des patients ayant une PR active et recevant un traitement par MTX depuis au moins 3 mois et à dose stable depuis au moins 4 semaines. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres médicaments biologiques disponibles ne peut être précisée.

Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré 4 semaines après la dernière administration de deux perfusions intraveineuses d'infliximab 3 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle. La dose recommandée est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'infliximab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

La Commission souligne que REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée n'a démontré son efficacité pour lors que dans une seule des indications de l'infliximab IV (REMICADE et biosimilaires), le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Des extensions d'indications pour la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis sont attendues pour le troisième trimestre 2020 (procédure d'AMM en cours). Par conséquent, dans l'attente de l'octroi de l'AMM pour ces nouvelles indications, cette spécialité doit être prescrite uniquement dans la seule indication validée par l'AMM, à l'exclusion de toutes les autres pathologies pouvant recevoir de l'infliximab.

La posologie de REMSIMA IV habituelle est de 3 mg/kg, toutefois, selon le RCP, en cas d'absence de réponse ou de réponse insuffisante après les 12 premières semaines de traitement, la posologie peut être optimisée, soit en augmentant la dose jusqu'à 7,5 mg/kg, soit en augmentant la fréquence des injections. Comme mentionné dans le RCP, la Commission attire l'attention du prescripteur sur l'insuffisance des données concernant le passage des patients ayant reçu des perfusions intraveineuses d'infliximab supérieures à 3 mg/kg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien à la formulation sous-cutanée de l'infliximab (REMSIMA).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr