HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Avis
## 21 Janvier 2015

*L'avis de la Commission de la Transparence du 15 octobre 2014 a fait l'objet d'une modification adoptée le 21 janvier 2015.*

## INFLECTRA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

**Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 585 980 4 3)**
**Boîte de 2 flacons en verre (CIP : 34009 585 981 0 4)**
**Boîte de 3 flacons en verre (CIP : 34009 585 982 7 2)**
**Boîte de 4 flacons en verre (CIP : 34009 585 983 3 3)**
**Boîte de 5 flacons en verre (CIP : 34009 585 985 6 2)**

Laboratoire HOSPIRA FRANCE

| | |
|---|---|
| DCI | Infliximab |
| Code ATC (2014) | L04AB02 (inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alfa ) |
| Motif de l'examen | **Inscription** |
| Liste concernée | **Collectivités** (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | **L'ensemble des indications de l'AMM**. |

# 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| AMM (procédure) | Date initiale : 10 septembre 2013 (procédure centralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament réservé à l'usage hospitalier<br>Médicament biosimilaire |

| | | |
|---|---|---|
| Classification ATC | 2013 | |
| | L | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| | L04 | Immunosuppresseurs |
| | L04A | Immunosuppresseurs |
| | L04AB | Anti TNF |
| | L04AB02 | infliximab |

# 02 CONTEXTE

INFLECTRA est le premier biosimilaire[1] de REMICADE qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée (septembre 2013). Les deux médicaments sont identiques du point de vue du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, de la composition en excipients et des indications thérapeutiques.
En conformité avec les recommandations de l'EMA, une démonstration de la comparabilité pré-clinique ainsi que deux études cliniques comparatives versus REMICADE dont une étude d'équivalence pharmacocinétique (phase I) chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et une étude d'équivalence d'efficacité (phase III) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont permis au laboratoire d'obtenir une AMM étendue aux autres indications thérapeutiques de REMICADE notamment en gastroentérologie et en dermatologie.
A noter que le programme de développement de ce biosimilaire comporte notamment une étude clinique dans la maladie de Crohn.

Sur la base de ces données, la Commission de la transparence examine la demande d'inscription aux collectivités d'INFLECTRA dans l'ensemble des indications de son AMM.

[1] Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.
« … tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (…) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (…) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

# 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- **Chez l'adulte**

**En rhumatologie**

Polyarthrite rhumatoïde :
« INFLECTRA, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :
• les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée.
• les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.
Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré. »

Rhumatisme psoriasique :
« INFLECTRA est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate.

INFLECTRA doit être administré :
- en association avec le méthotrexate,
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.
Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »

Spondylarthrite ankylosante :
« INFLECTRA 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. »

**En dermatologie**

Psoriasis :
« INFLECTRA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

**En gastroentérologie :**

Maladie de Crohn chez l'adulte
« INFLECTRA est indiqué dans :
- le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive). »

Rectocolite hémorragique chez l'adulte
« INFLECTRA 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. »

➢ **Chez l'enfant**

**En gastroentérologie**

Maladie de Crohn chez l'enfant :
« INFLECTRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. »

Rectocolite hémorragique chez l'enfant :
« INFLECTRA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans 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 ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

# 04 POSOLOGIE

INFLECTRA doit être instauré sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis. INFLECTRA doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions d'INFLECTRA doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés exercés à détecter toute complication liée aux perfusions. Les patients traités par INFLECTRA devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.
Pendant le traitement par INFLECTRA, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

« Posologie

➢ **Chez les adultes (≥ 18 ans)**
Polyarthrite rhumatoïde
3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
INFLECTRA doit être administré en association avec le méthotrexate.
Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de la dose par paliers d'environ 1,5 mg/kg peut être considérée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose ou à la fréquence d'administration sélectionnée. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines du traitement ou après un ajustement de la dose.

Rhumatisme psoriasique
5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Spondylarthrite ankylosante
5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (i.e. après 2 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Psoriasis
5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Si un patient ne répond pas après la semaine 14 (i.e. après 4 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Maladie de Crohn active, modérée à sévère
5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles indiquent que le traitement sous infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.
Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :
• Traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines ou
• Ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.
Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active fistulisée
5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.
Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :
• Traitement d'entretien : perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou
• Ré-administration : perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.
Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la ré-administration en cas de réapparition des signes et symptômes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

Rectocolite hémorragique
5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, i.e. après trois doses. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Ré-administration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde
Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, l'infliximab peut être ré-administré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion. Lors des études cliniques, les réactions d'hypersensibilité retardée ont été peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans infliximab de moins de 1 an. La sécurité et l'efficacité de la ré-administration après un intervalle sans infliximab de plus de 16 semaines n'ont pas été établies. Cela s'applique à la fois chez les patients atteints de la maladie de Crohn et chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Ré-administration pour la rectocolite hémorragique
La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, autre que toutes les 8 semaines, ne sont pas établies.

Ré-administration pour la spondylarthrite ankylosante
La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, autre que toutes les 6 à 8 semaines, ne sont pas établies.

Ré-administration pour le rhumatisme psoriasique
La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, en dehors du schéma posologique toutes les 8 semaines, ne sont pas établies.

Ré-administration pour le psoriasis
L'expérience limitée du re-traitement du psoriasis par une seule dose d'infliximab après un intervalle de 20 semaines suggère une efficacité réduite et une incidence plus élevée de réactions à la perfusion légères à modérées en comparaison à un régime initial d'induction.

L'expérience limitée de la réintroduction du traitement suite à la reprise de la maladie suggère une plus grande incidence de réactions à la perfusion, incluant des réactions graves, en comparaison à celles qui peuvent être observées lors d'un traitement d'entretien administré régulièrement toutes les 8 semaines.

Ré-administration pour toutes les indications
En cas d'interruption du traitement d'entretien, et de nécessité de reprendre le traitement, l'utilisation du schéma d'induction n'est pas recommandée. Dans cette situation, INFLECTRA doit être ré-initié sous forme d'une seule administration, suivie de la dose d'entretien selon les recommandations décrites ci-dessus.

- Sujets âgés (≥ 65 ans)

INFLECTRA n'a pas été étudié chez le sujet âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

- Insuffisance rénale et/ou hépatique

INFLECTRA n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.

- **Population pédiatrique**

Maladie de Crohn (6 à 17 ans) :
5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles indiquent que le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 10 premières semaines de traitement.

Pour certains patients un intervalle d'administration plus court peut être nécessaire afin de maintenir le bénéfice clinique tandis que pour d'autres, un intervalle plus long entre chaque dose semble suffisant. Le risque d'effets indésirables est augmenté chez les patients pour lesquels l'intervalle d'administration a été réduit à moins de 8 semaines. La poursuite du traitement chez les patients pour lesquels un intervalle d'administration plus court est nécessaire doit être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est apporté après une modification de l'intervalle entre chaque dose.

La sécurité et l'efficacité d'INFLECTRA chez les enfants de moins de 6 ans atteints de la maladie de Crohn n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites dans le RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour les enfants de moins de 6 ans.

Rectocolite hémorragique (6 à 17 ans) :
5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles indiquent que le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 8 premières semaines de traitement.
La sécurité et l'efficacité d'INFLECTRA chez les enfants de moins de 6 ans atteints de rectocolite hémorragique n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites dans le RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour les enfants de moins de 6 ans.

Psoriasis :
La sécurité et l'efficacité d'INFLECTRA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication du psoriasis n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante :
La sécurité et l'efficacité d'INFLECTRA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans les indications d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Arthrite rhumatoïde juvénile
La sécurité et l'efficacité d'INFLECTRA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication d'arthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

- Insuffisance rénale et/ou hépatique
INFLECTRA n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Mode d'administration
INFLECTRA doit être administré par voie intraveineuse sur une durée de 2 heures. Tous les patients recevant INFLECTRA doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents.

Perfusion d'une durée raccourcie, pour toutes les indications chez l'adulte :
Chez certains patients adultes soigneusement sélectionnés qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales d'INFLECTRA, chacune ayant duré 2 heures (traitement d'induction) et recevant un traitement d'entretien, l'administration des perfusions suivantes sur une durée plus courte, qui ne doit pas être inférieure à 1 heure, peut être considérée. Si une réaction à la perfusion survient au cours d'une perfusion d'une durée raccourcie et si le traitement est poursuivi, une diminution de la vitesse de perfusion doit être considérée pour les perfusions suivantes. Les perfusions plus courtes aux doses > 6 mg/kg n'ont pas été étudiées. »

# 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans l'ensemble des pathologies visées par INFLECTRA, il existe un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements disponibles.

En tant que biosimilaire, INFLECTRA apporte une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle de REMICADE et des autres anti-TNF.

# 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

## 06.1 Médicaments

INFLECTRA étant un médicament biologique similaire, son comparateur cliniquement pertinent est le médicament biologique de référence : REMICADE (infliximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, (laboratoire MSD), inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis mars 2000 et ayant fait l'objet de plusieurs évaluations par la Commission dans le cadre de ses différentes indications thérapeutiques. Le SMR a été jugé important dans ses indications, les ASMR attribuées sont rappelées dans le tableau 1 ci-après.

Un autre biosimilaire de REMICADE, REMSIMA exploité par le laboratoire BIOGARAN a aussi obtenu une AMM européenne en septembre 2013 et est en cours d'évaluation par la Commission.

Les autres médicaments comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour REMICADE, à savoir :

### 6.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde

- Les autres médicaments anti-TNF :
    - CIMZIA (certolizumab, laboratoire UCB PHARMA),
    - ENBREL (étanercept, laboratoire PFIZER),
    - HUMIRA (adalimumab, laboratoire ABBVIE) et,
    - SIMPONI (golimumab, laboratoire MSD FRANCE).

Ils s'administrent tous par voie sous-cutanée contrairement à INFLECTRA et REMICADE qui s'administrent par voie IV. Leur SMR a été jugé important.

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

- INFLECTRA, comme ENBREL et HUMIRA, est indiqué en 1ère intention c'est-à-dire chez les patients naïfs de MTX et en 2ème intention (échec du traitement de fond anti-rhumatismal).
- CIMZIA n'a l'AMM qu'en 2ème intention.
- SIMPONI a une AMM en 1ère intention mais n'est pas remboursable à ce stade de la stratégie (SMR insuffisant).
- SIMPONI, comme INFLECTRA et REMICADE, doit être utilisé 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).

- D'autres biothérapies ne ciblant pas le TNF :
    - anticorps monoclonal anti-lymphocytes B : MABTHERA (rituximab, voie IV, laboratoire ROCHE),
    - modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T : ORENCIA (abatacept, voie IV et SC, laboratoire BMS) et,
    - anticorps monoclonal ayant pour cible les récepteurs de l'interleukine 6 : ROACTEMRA (tocilizumab, voie IV et SC, laboratoire ROCHE).

  Ces médicaments sont proposés en cas d'échec des anti-TNF. L'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX.
  Leur SMR est important.

- Un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 [KINERET (anakinra), voie SC, laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRIUM], SMR faible.

### 6.1.2 Dans le Rhumatisme Psoriasique

Les autres médicaments anti-TNF : ENBREL (étanercept), HUMIRA (adalimumab) et SIMPONI (golimumab). Leur SMR est important.

Remarque :
L'anti-TNF CIMZIA (certolizumab) et un antagoniste des récepteurs des interleukines-12 et 23 [STELARA (ustékinumab, voie SC, laboratoire JANSSEN-CILAG)] disposent aussi d'une AMM dans cette indication et sont en cours d'évaluation par la Commission.

### 6.1.3 Dans la Spondylarthrite Ankylosante

Les autres médicaments anti-TNF : CIMZIA (certolizumab), ENBREL (étanercept), HUMIRA (adalimumab) et SIMPONI (golimumab)]. Leur SMR est important.

### 6.1.4 Dans le Psoriasis

Chez l'adulte, les anti-TNF [ENBREL (étanercept) et HUMIRA (adalimumab)] et un inhibiteur des interleukines [STELARA (ustékinumab)] ont un SMR important chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Le SMR est insuffisant chez les patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.

### 6.1.5 Dans la Maladie de Crohn

Chez l'adulte et l'enfant, HUMIRA (adalimumab) est le seul autre anti-TNF ayant l'AMM, SMR important.

### 6.1.6 Dans la Rectocolite Hémorragique

Chez l'adulte, HUMIRA (adalimumab) et SIMPONI (golimumab) ont une AMM, SMR jugé important.

Chez l'enfant, aucune autre biothérapie n'a l'AMM, REMICADE est le seul anti-TNF indiqué pour cette population.

## 06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie dans la maladie de Crohn et la RCH dans les formes sévères.
La photothérapie UVA et UVB dans le psoriasis

**◗ Conclusion**

**REMICADE, traitement biologique de référence d'INFLECTRA est le comparateur cliniquement pertinent. Les autres comparateurs (biothérapies notamment anti-TNF) cités sont aussi cliniquement pertinents.**

Tableau 1. Rappel des SMR et des ASMR attribués à REMICADE dans ses indications

| Indication | Libellé AMM actuel[2] | Date des avis de la Commission de la transparence<br>ASMR attribuées |
|---|---|---|
| **Maladie de Crohn <u>adulte</u>** | Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.<br><br>Traitement de la maladie de Crohn active <u>fistulisée</u>, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive | **<u>Avis du 5/01/2000 (Traitement d'induction)</u>**<br>REMICADE est un traitement efficace chez un certain nombre de patients en impasse thérapeutique. Il s'adresse à un petit nombre de patients qui doivent être sélectionnés avec soin dans la mesure où le traitement ne pourra être proposé qu'à une seule occasion compte tenu de la possibilité de réaction d'hypersensibilité retardée en cas de réinjection ultérieure. En conséquence, dans le cadre de ses indications limitées aux patients réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active sévère ou fistulisée, **REMICADE représente un apport thérapeutique majeur.**<br><br>**<u>Avis du 1 /09/2004 (Traitement d'entretien</u>)**<br>**Administré en traitement d'entretien** à raison d'une perfusion toutes les 8 semaines, en complément d'un traitement initial chez des patients :<br>- réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active, sévère ou chez lesquels un traitement est contre-indiqué ou mal toléré,<br>- **ou** atteints de maladie de Crohn active, fistulisée, malgré des traitements bien conduits comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs, **REMICADE apporte une amélioration du service médical rendu modérée de niveau III par rapport à l'absence de traitement d'entretien**.<br><br>**<u>Avis du 03/10/2012 (inclusion des formes modérées dans le libellé d'indication)</u>**<br>**Pas de nature à modifier les ASMR précédemment attribués** |
| **Maladie de Crohn <u>chez l'enfant</u>** | REMICADE est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. REMICADE a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. | **<u>Avis du 04/03/2009</u>**<br>Dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate, ou 6-mercaptopurine) et un traitement nutritionnel; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, REMICADE en association à un traitement immunosuppresseur conventionnel, en l'absence d'alternative thérapeutique, **apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II)** dans la stratégie de prise en charge de cette affection. |

[2] Certains libellés d'AMM ont fait l'objet de plusieurs modifications depuis la première évaluation de la Commission dans l'indication concernée, toutes ces modifications d'AMM ont été prises en compte dans les différents avis de la Commission.

| | | |
|---|---|---|
| **Polyarthrite rhumatoïde** | REMICADE en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :<br>- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée.<br>- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.<br>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré. | **Avis du 08/11/2000**<br>Cette spécialité en association avec le méthotrexate présente une amélioration du service médical rendu **modérée (de niveau III)** en termes d'efficacité par rapport au traitement par le méthotrexate seul.<br><br>**Avis du 01/09/2004 (prise en compte de l'effet structural)**<br>Compte tenu de son efficacité démontrée à long terme dans l'amélioration des capacités fonctionnelles et dans le ralentissement de la destruction articulaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que des données fournies en matière d'effets indésirables, REMICADE en association au méthotrexate, présente une **amélioration du service médical rendu de niveau II** par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par méthotrexate seul.<br><br>**Avis du 26/04/2006 (inclusion des naïfs de MTX)**<br>En association au méthotrexate, REMICADE **partage l'amélioration du service médical rendu (niveau II)** des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par méthotrexate seul. |
| **Spondylarthrite ankylosante** | REMICADE 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. | **Avis du 01/09/2004**<br>REMICADE **partage l'amélioration du service médical rendu d'ENBREL (niveau II)** chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. |
| **Rhumatisme psoriasique** | REMICADE est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate.<br><br>REMICADE doit être administré :<br>- en association avec le méthotrexate,<br>- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.<br>Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | **Avis du 26/04/2006**<br>En association au MTX, REMICADE **partage l'ASMR importante (niveau II)** des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. |
| **Rectocolite hémorragique**<br>**Adulte** | REMICADE est indiqué dans le traitement de la Rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients qui | **Avis du 18/07/2007**<br>En l'état actuel des données disponibles, la commission de la transparence considère que REMICADE apporte une **amélioration du service médical rendu importante de niveau II**, chez les patients |

| | | |
|---|---|---|
| | 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. | atteints de rectocolite hémorragique 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.<br>La commission réévaluera REMICADE lorsque les résultats de l'étude du GETAID dont l'objectif est de comparer l'infliximab à la ciclosporine dans le traitement de la poussée de RCH après échec des corticoïdes seront disponibles.<br><br>**Avis du 07/05/2014**<br>**Confirmation de l'ASMR octroyée en 2007** |
| **Rectocolite hémorragique enfant** | REMICADE est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans 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 ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. | **Avis du 06/03/2013**<br>Considérant d'une part la rareté de la maladie et ses formes plus graves chez l'enfant que chez l'adulte et, d'autre part, les résultats cliniques obtenus avec Remicade semblables chez l'enfant et l'adulte sur des critères cliniques dans la RCH, la Commission de la transparence attribue à Remicade une **ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie de prise en charge** des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de RCH active sévère, 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 ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. |
| **Psoriasis** | REMICADE est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. | **Avis du 26/04/2006**<br>Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont très réduites ou absentes, la commission considère que **Remicade partage, dans la stratégie thérapeutique, l'amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) d'Enbrel**. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe versus Enbrel et versus le méthotrexate. |

# 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les données transmises par le laboratoire, le biosimilaire d'infliximab est pris en charge dans les pays européens suivants

| Pays | Prise en charge | | |
|---|---|---|---|
| | Date de début de prise en charge | Oui/Non/Evaluation en cours | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Allemagne | Lancement prévu en février 2015 | Oui | Aucune restriction |
| Autriche | Lancement prévu en février 2015 | Oui | Aucune restriction |
| Belgique | | Non. Dossier non encore déposé | |
| Bulgarie | Janvier 2014 | Oui depuis le 27/11/2013 | Aucune restriction |
| Chypre | | Oui | Aucune restriction |
| Croatie | 03/01/2014 | Oui | |
| Danemark | Selon date de chute du brevet | Oui : prise en charge hospitalière | |
| Espagne | Pas avant février 2015 | Non. Dossier non encore déposé (brevet) | Aucune restriction |
| Estonie | | | |
| Finlande | | Oui : prise en charge hospitalière | |
| Grèce | | Non. Dossier non encore déposé | |
| Hongrie | | Oui | |
| Irlande | 01/12/2013 | Oui depuis le 27/11/2013 | Aucune restriction |
| Islande | | | |
| Italie | 22/01/2014 | Oui : prise en charge hospitalière | |
| Lettonie | 05/12/2013 | Oui | |
| Lituanie | | Evaluation en cours | |
| Luxembourg | | Oui, pas besoin de dossier de remboursement | |
| Malte | | Pas de système de remboursement mais présent sur la liste du gouvernement | Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, psoriasis & polyarthrite rhumatoïde |
| Norvège | | Oui : prise en charge hospitalière | |
| Pays-Bas | Pas avant février 2015 | Non. Dossier non encore déposé (brevet) | |
| Pologne | | Oui | |
| Portugal | 14/01/2014 | Oui | Aucune restriction |
| République Tchèque | 01/12/2013 | Oui | Aucune restriction |
| Roumanie | | Evaluation en cours | |
| Royaume-Uni | | Evaluation en cours au pays de Galles<br>Non. Dossier non encore déposé en Angleterre, Irlande du nord & Ecosse | |
| Slovaquie | 01/02/2014 | Oui | Aucune restriction |
| Slovénie | | Non. Dossier non encore déposé | |
| Suède | | Evaluation en cours | Aucune restriction |

# 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fait état de deux études cliniques dont l'objectif était de démontrer l'équivalence thérapeutique d'INFLECTRA et de REMICADE :

- une étude pharmacocinétique (CT-P13 1.1, étude PLANETAS) chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et ;
- une étude de phase III d'équivalence d'efficacité et de tolérance d'INFLECTRA et de REMICADE chez des patients atteints de PR active (étude CT-P13 3.1, étude PLANETRA).

La durée de traitement de ces 2 études a été d'un an avec une évaluation principale à la semaine 30 (après la 6ème perfusion). Les résultats du suivi ouvert de ces 2 études jusqu'à la semaine 102 ont aussi été fournis.

## 08.1 Equivalence pharmacocinétique : étude CT-P13 1.1

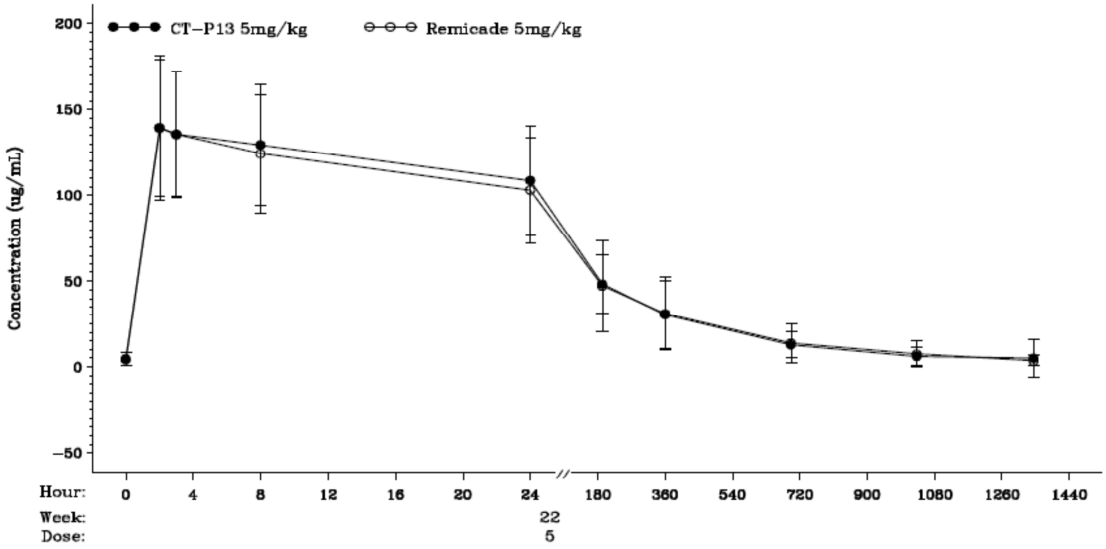
Cette étude a été réalisée entre novembre 2010 et décembre 2011[3]

Objectifs et méthode :
Cette étude de phase I, randomisée, double-aveugle avait pour objectif principal de démontrer la comparabilité des profils pharmacocinétiques (en termes d'aire sous la courbe et de concentration moyenne au pic à l'équilibre - $C_{max.ss}$, co-critères principaux) d'INFLECTRA et de REMICADE entre les semaines 22 et 30.
Au total 250 patients (125 dans chaque groupe) atteints de spondylarthrite ankylosante active (75% avaient un BASDAI moyen à l'inclusion <8), d'âge moyen 38 ans, ont reçu une dose de charge d'infliximab (INFLECTRA ou REMICADE) de 5 mg/kg en perfusion de 2 heures, aux semaines 0, 2 et 6) puis une dose d'entretien de 5 mg/kg en perfusion de 2 heures, toutes les 8 semaines, aux semaines 14, 22 et 30.

Résultats :
A la semaine 30, 90,4% des patients du groupe INFLECTRA et 92,8% de ceux du groupe REMICADE poursuivaient le traitement, soit au total 8,4% d'arrêt de traitement (9,6 dans le groupe INFLECTRA et 7,2% avec REMICADE, principalement pour événements indésirables).

Le coefficient de variation moyen en pourcentage de l'aire sous la courbe a été de 32 765,80 µg-h/ml avec INFLECTRA et 31 359,30 µg-h/ml avec REMICADE. La concentration moyenne au pic à l'équilibre, $C_{max.ss}$, a été de 147,0 µg/mL avec INFLECTRA et de 144,8 µg/mL avec REMICADE.

[3] W.Park et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;0:1-8.




Les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du rapport entre les moyennes géométriques des valeurs des aires sous la courbe et de $C_{max.ss}$ d'INFLECTRA et de REMICADE étaient comprises dans les marges prédéfinies d'équivalence (80-125%) : rapport de 104,50% (IC90% = 94,3% à 115,8%) pour INFLECTRA et de 101,50% (IC90% = 94,7% à 108,9%) pour REMICADE, l'équivalence pharmacocinétique d'INFLECTRA et de REMICADE peut donc être considérée comme étant démontrée.

Remarque :
Selon les recommandations de l'EMA l'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire au biologique de référence doit être démontrée dans une population suffisamment sensible et homogène (pour permettre les extrapolations aux autres populations). La population atteinte de spondylarthrite ankylosante a été choisie pour cette étude en raison de l'âge relativement jeune, l'état de santé « relativement bon », l'absence de traitement concomitant notamment avec le méthotrexate (car le MTX a une influence sur la production d'anticorps anti-infliximab et sur la clairance de l'infliximab).
Les données disponibles pour REMICADE n'avaient pas montré de différence significative entre les profils pharmacocinétiques de REMICADE chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de psoriasis et de maladie de Crohn (adultes et enfants) , et aucune donnée ne montre que le profil pharmacocinétique dans ces trois indications diffère de celui des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Certaines sources soulignent toutefois des différences en termes de réponse immunologique dans des populations différentes. Par exemple, la clairance systémique de l'infliximab a été démontrée semblable chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de polyarthrite rhumatoïde mais inférieure à celle de patients atteints de la maladie de Crohn. Les concentrations plasmatiques en infliximab sont légèrement augmentées par le méthotrexate.

## 08.2 Équivalence d'efficacité : étude CT-P13 3.1

Cette étude a été réalisée entre novembre 2010 et juillet 2012[4].

Méthodologie et objectif principal :
Cette étude de phase III, contrôlée versus REMICADE, randomisée, en double aveugle a eu pour objectif principal de démontrer l'équivalence entre INFLECTRA et REMICADE (en association au MTX) en termes d'efficacité mesurée par le taux de réponse ACR20 chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX.

Parmi les critères d'inclusion :
- Adultes âgés de 18 à 75 ans ;
- atteints de PR selon les critères de l'ACR (révision de 1987) depuis au moins un an ;
- maladie active définie par la présence d'au moins 6 articulations gonflées et au moins 6 articulations douloureuses et au moins 2 des critères suivants :
    - raideur matinale supérieure à 45 minutes,
    - une vitesse de sédimentation supérieure à 28 mm/h
    - une CRP supérieure à 2,0 mg/dL et ;
- traitement d'au moins 3 mois par MTX par voie orale ou parentérale à une posologie comprise entre 12,5 et 25 mg par semaine et stable depuis au moins 4 semaines avant le recrutement dans l'étude.

Parmi les critères de non-inclusion
- administration antérieure d'une biothérapie de traitement de la PR
- autres maladies inflammatoires ou rhumatismales,
- diagnostic de tuberculose ou autre infection chronique sévère ou diagnostic antérieur sans preuve documentée d'une résolution complète après traitement ;
- allergie aux excipients d'INFLECTRA ou toute autre protéine murine ou humaine ou hypersensibilité aux médicaments contenant des immunoglobulines.

Traitements
Les patients ont reçu une perfusion IV de 2 heures d'infliximab 3 mg/kg (REMICADE ou INFLECTRA) aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 54 en association au MTX par voie orale ou parentérale à une posologie comprise entre 12,5 et 25 mg par semaine (ce qui correspondant au maintien de la dose que le patient recevait à l'inclusion pendant toute la durée de l'étude, cf. critère d'inclusion) et de l'acide folique par voie orale à une posologie ≥ 5 mg toutes les semaines.

Critère principal d'efficacité
Proportion de patients répondeurs ACR20 (amélioration de 20% du critère ACR) à la semaine 30

Calcul du nombre de sujets nécessaires
A partir des résultats d'une méta-analyse des données d'efficacité de REMICADE dans la PR, en particulier l'étude ATTRACT, l'hypothèse d'un taux de répondeurs ACR20 de 50% dans chaque groupe a été retenue. Selon l'argumentaire figurant dans le protocole de l'étude, la marge d'équivalence a été fixée à 15% afin de conserver la démonstration de supériorité par rapport au placebo. En effet, le bénéfice absolu de l'infliximab +MTX par rapport au placebo+ MTX était d'environ 30%.

[4] D.H. Yoo et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministred with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013;0:1-8.

En retenant un seuil de significativité bilatéral de 0,05, une puissance de 80% et une marge d'équivalence bilatérale de 15%, il a été calculé que 468 patients étaient nécessaires dans la population *per* protocole. En faisant l'hypothèse que 20% des patients seront exclus de la population en Per Protocole, il a été calculé que 584 patients devaient être randomisés.

Résultats :

- Patients :

Sur les 606 patients initialement randomisés dont 302 pour recevoir INFLECTRA et 304 REMICADE, 602 ont été effectivement traités (300 par INFLECTRA et 302 par REMICADE). La proportion d'arrêt de traitement a été au total de 15,7% (16,2% avec INFLECTRA et 15,1% avec REMICADE, la raison principale était la tolérance : respectivement 7,3% et 5,9% et le retrait du consentement (3,6% et 5,3%).
A la semaine 30, la population *per* protocole comprenait 499 patients (515 patients ayant terminé la période moins 16 patients ayant eu des déviations majeures au protocole, les plus fréquentes ayant été que le patient n'a pas reçu toutes les doses de traitement ou n'a pas eu d'évaluation de l'ACR à S 30).

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients des 2 groupes étaient comparables : l'âge moyen était de 49 ans, 54% avaient une CRP≤ 2mg/dl, la dose moyenne de MTX à l'inclusion était comparable dans les 2 groupes : 15,62 mg/semaine avec INFLECTRA et 15,61 mg/semaine avec REMICADE.

- Résultats sur le critère principal : la réponse ACR 20 à S30

L'analyse dans la population PP a montré que le taux de réponse ACR20 à S30 était de 73,4% avec INFLECTRA et de 69,7% avec REMICADE soit une différence estimée de 4%, IC95% [-0,04 ; 0,12] comprise dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-0,15 ; 0,15]. L'analyse en ITT a confirmé ces résultats : le taux de réponse ACR20 a été de 60,9% avec INFLECTRA et de 58,6% avec REMICADE, soit une différence de 2%, IC 95% [-0,06 ; 0,10] compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini.

Tableau 3. Taux de répondeurs ACR20 à S30

| Groupes de traitement | n/N (%) | Différence estimée entre les traitements IC95% de la différence |
|---|---|---|
| **Population PP** | | |
| Infliximab biosimilaire (INFLECTRA) | 182/248 (73,4) | 4% (-4% ; 12%) |
| Infliximab de référence (REMICADE) | 175/251 (69,7) | |
| **Tous patients randomisés (population ITT)** | | |
| Infliximab biosimilaire (INFLECTRA) | 184/302 (60,9) | 2%(-6% ; 10%) |
| Infliximab de référence (REMICADE) | 178/304 (58,6) | |

Différence estimée selon un test binomial exact.

Remarque sur ce résultat :

- le taux de réponse ACR20 observé avec l'infliximab dans cette étude (60-70%) a été supérieur à celui observé dans l'étude ATTRACT avec REMICADE (50%) et utilisé pour l'hypothèse d'équivalence et le calcul du nombre de sujets nécessaire.
- la CRP était moins élevée dans cette étude que dans l'étude ATTRACT suggérant une maladie moins sévère (19 mg/l vs 31 mg/l). Une analyse *post-hoc (niveau de preuve faible)* a été réalisée selon la CRP initiale et suggère que les taux de réponses ACR 20 étaient similaires entre INFLECTRA et REMICADE chez les patients ayant une CRP> 20 mg/l (58,7% versus 58,6%) et chez ceux ayant une CRP≤ 20 mg/l (61,9% versus 58,5%), analyses en ITT.

- la marge d'équivalence choisie arbitrairement (15%) peut être jugée comme étant très large car elle implique une perte d'efficacité non négligeable à savoir 50% de l'efficacité de REMICADE versus placebo.
- une marge à 10% (permettant de conserver 70% de l'effet versus placebo et impliquant une perte d'efficacité maximale de 30%) a été considérée par l'EMA[5] comme une marge plus cliniquement acceptable. A noter toutefois que l'EMA a aussi accepté le choix de la marge de 15% en prenant en compte dans un contexte de démonstration de biosimilarité, les autres données disponibles notamment pharmacocinétiques et physico-chimiques.
  De plus, une analyse de sensibilité réalisée par l'EMA pour tester la robustesse du résultat de l'étude PLANETAS en fixant un seuil d'équivalence plus restreint (10%) conforte le résultat (la non-infériorité reste démontrée puisque les bornes inférieures de l'intervalle de confiance de la différence sont supérieures à -10% dans les 2 analyses PP et ITT).

➢ Résultats de la phase d'extension : réponse ACR 20 à S54

A la semaine 54, 69 patients (22,8%) du groupe INFLECTRA versus 82 (27,0%) du groupe REMICADE ont arrêté prématurément le traitement. Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été : les effets indésirables (10,8% et 13,5%, respectivement) et retrait de consentement (5,3% et 6,9%, respectivement). Une absence d'efficacité a été rapportée pour 10 patients traités par INFLECTRA et 6 patients traités par REMICADE.

A la semaine 54, le taux de répondeurs ACR20 a été de 68,3% avec INFLECTRA et de 62% avec REMICADE.

## 08.3 Tolérance

Les données de tolérance de l'infliximab biosimilaire (INFLECTRA) sont issues des 2 études cliniques précédemment décrites et d'une étude pilote réalisée chez 19 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde soit au total 871 patients dont 439 ayant reçu au moins une dose d'INFLECTRA. Parmi eux, 339 patients ont été traités par INFLECTRA pendant 1 an.

Dans les 2 études pivot, la proportion de patients rapportant des effets indésirables a été similaire entre INFLECTRA et REMICADE : 60% versus 61% dans l'étude dans la PR et 65% versus 64% dans l'étude dans la spondylarthrite ankylosante. Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère à modérée.
Globalement, la nature et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été comparables entre INFLECTRA et REMICADE et conformes à ceux attendus selon le RCP de REMICADE.
Les effets indésirables les plus fréquents ont été : infections incluant tuberculose (latente ou active) et rhinopharyngite, élévation des enzymes hépatiques, réactions liées à la perfusion, hypertension et céphalées.

Des événements vasculaires ont été signalés plus fréquemment dans le groupe INFLECTRA (29 patients, 6,7%) que dans le groupe REMICADE (17 patients, 4,0%), et notamment l'hypertension (19 versus 11). Il a toutefois été retrouvé une plus grande proportion de patients ayant des antécédents médicaux d'hypertension et/ou des prédispositions à l'hypertension dans le groupe INFLECTRA que dans le groupe REMICADE.
L'impact des anticorps dirigés contre l'infliximab sur la réponse thérapeutique a été similaire dans les 2 groupes avec une diminution de 17 points des taux de réponse ACR20 chez les patients ayant une séroconversion et un risque plus élevé de réactions suite à la perfusion (13,8% versus 2,7% chez les patients restés négatifs en anticorps).

[5] cf. EPAR INFLECTRA

Le principal problème de tolérance soulevé a été une incidence légèrement plus élevée d'événements indésirables graves (EIG) avec INFLECTRA qu'avec REMICADE dans l'étude dans la PR. A la semaine 54, 42 des patients du groupe INFLECTRA (14%) ont eu 49 EIG et 30 patients dans le groupe REMICADE (10%) ont eu 38 EIG. Le déséquilibre numérique a été principalement dû à un excès d'infections et d'événements vasculaires. Dans l'étude réalisée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, l'incidence des EIG a été comparable dans les deux groupes de traitement.
Dans l'ensemble des données disponibles (toutes études cliniques confondues), un déséquilibre numérique des infections graves (16 avec INFLECTRA versus 10 avec REMICADE), dont la tuberculose active (6 versus 1), la pneumonie (5 versus 0) a été observé. Toutefois, l'EMA a conclu après analyse des données disponibles que ce déséquilibre était probablement dû au hasard.

A noter que des registres de suivi des patients traités par INFLECTRA sont prévus dans le cadre du PGR (cf. rubrique 8.5).

## 08.4 Résumé & discussion

Dans une première étude de phase I, l'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'infliximab (INFLECTRA) par rapport à la biothérapie infliximab de référence (REMICADE) a été démontrée chez 250 patients (125 dans chaque groupe) atteints de spondylarthrite ankylosante. Les co-critères principaux ont été l'aire sous la courbe et la concentration moyenne au pic à l'équilibre - $C_{max.ss}$. La population atteinte de spondylarthrite ankylosante a été choisie pour cette étude en raison de l'âge relativement jeune, l'état de santé « relativement bon », l'absence de traitement concomitant notamment avec le méthotrexate (car le MTX a une influence sur la production d'anticorps anti-infliximab et sur la clairance de l'infliximab).

Dans une deuxième étude de phase III, contrôlée, randomisée en double aveugle, réalisée chez 606 patients (population randomisée) atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par MTX, la différence observée entre INFLECTRA et REMICADE en termes de taux de répondeurs ACR20 à S30 a été incluse dans la marge d'équivalence prédéfinie [-15 ;+15], que ce soit dans l'analyse en PP [4% (-4% ; 12%)] ou dans l'analyse en ITT [2% (-6% ; 10%)]. Une analyse de sensibilité réalisée par l'EMA avec un seuil d'équivalence plus restreint (10%) a confirmé ce résultat. Cependant, la CRP des patients était moins élevée dans cette étude que dans l'étude ATTRACT suggérant une maladie moins sévère (19 mg/l vs 31 mg/l).

Les données à 54 semaines suggèrent le maintien de l'efficacité.

Globalement, la nature et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été comparables entre INFLECTRA et REMICADE et conformes à ceux attendus selon le RCP de REMICADE. Un déséquilibre numérique en défaveur du biosimilaire a toutefois été noté principalement un excès d'infections et d'événements vasculaires mais a été considéré par l'EMA comme étant dû au hasard pour les infections et expliqué par une plus grande proportion de patients ayant des antécédents médicaux d'hypertension et/ou des prédispositions à l'hypertension dans le groupe INFLECTRA.

L'AMM d'INFLECTRA a été étendue aux autres indications thérapeutiques de REMICADE, notamment en gastroentérologie et en dermatologie. Une étude est en cours dans l'indication dans la maladie de Crohn et des registres de suivi des patients sont prévus dans le cadre du plan de gestion des risques d'INFLECTRA.

## 08.5 Programme d'études

Le plan de gestion des risques d'INFLECTRA comprend le suivi des patients traités dans le cadre d'études cliniques ou de registres notamment :

Deux études de suivi en cours :
- Etude de suivi à long terme en ouvert de l'efficacité et de la tolérance d'INFLECTRA chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par infliximab
- Etude de suivi à long terme en ouvert de l'efficacité et de la tolérance d'INFLECTRA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par infliximab

Une étude de phase I/III en cours :
- Etude comparative randomisée en double aveugle de phase I/III d'efficacité, profil pharmacocinétique et tolérance d'INFLECTRA chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Selon l'EPAR, la soumission des résultats finaux de cette étude est prévue en juin 2016.

Une étude observationnelle planifiée :
- Etude observationnelle prospective de cohorte d'évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'INFLECTRA™ chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Une étude observationnelle en cours :
- Etude prospective observationnelle de cohorte pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA™ chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique

Deux Registres planifiés :
- Participation au registre mis en œuvre par la British Society for Rheumatology Biologics Register (BSBRBR-RA) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

- Participation au registre Allemand RABBIT: observation à long terme des traitements biologiques de la polyarthrite rhumatoïde

# 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

**INFLECTRA en tant que médicament biosimilaire de REMICADE, a la même place que REMICADE dans la stratégie thérapeutique dans chacune de ses indications à savoir :**

### Polyarthrite rhumatoïde
- Traitement de 2ème intention, en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.
- Traitement de 1ère intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde naïves de méthotrexate
- INFLECTRA peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

### Rhumatisme psoriasique
Traitement de 2ème intention, seul ou en association au MTX chez les patients ayant une forme active de la maladie et en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication des traitements de fond.

### Spondylarthrite ankylosante
Traitement de 2ème intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

### Psoriasis en plaques de l'adulte
INFLECTRA est un traitement de recours chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

### Maladie de Crohn de l'adulte
Traitement de deuxième intention des formes modérées à sévères actives et des formes actives fistulisées après échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

### RCH adulte
Traitement de deuxième intention, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.

### Maladie de Crohn de l'enfant
Traitement de 2ème intention dans la maladie de Crohn active et sévère chez l'enfant et l'adolescent en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à un traitement comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention. INFLECTRA comme REMICADE doit être prescrit de préférence en association à un immunosuppresseur.

### RCH de l'enfant
Traitement de deuxième intention en cas d'échec aux traitements de première ligne (6-MP ou AZA) ou lorsque un traitement par corticoïdes est inadéquat (cortico-résistance ; intolérance ; mauvaise observance). L'infliximab est la seule alternative à la colectomie dans ces situations d'échec thérapeutique.

**La Commission rappelle qu'afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.**

# 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

## 010.1 Service Médical Rendu

**Le service médical rendu par INFLECTRA est identique à celui de REMICADE** :

### 10.1.1 Polyarthrite rhumatoïde (PR)

◗ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
◗ Dans une étude, la différence observée entre INFLECTRA et REMICADE en termes de taux de répondeurs ACR20 à S30 a été comprise dans la marge d'équivalence prédéfinie. La nature et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été comparables entre les 2 traitements et conformes à ceux attendus selon le RCP de REMICADE. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est du même ordre que celui de REMICADE à savoir important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE peut être utilisé en première et en deuxième intention.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.**

### 10.1.2 Rhumatisme psoriasique

◗ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
◗ Aucune étude versée au dossier n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA dans cette indication. Cependant, prenant en compte les données disponibles dans des populations certes différentes notamment :

- la bioéquivalence démontrée par rapport à REMICADE chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ;
- la mise en évidence d'une différence en termes de réponse ACR20 entre INFLECTRA et REMICADE comprise dans la marge d'équivalence pré-définie chez des patients atteints de PR,
- les données de tolérance dans la population atteinte de PR, ne montrant pas de différence notable en termes de nature et de fréquence des effets indésirables rapportés entre les 2 traitements,

la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA en tant que biosimilaire est du même ordre que celui de la biothérapie de référence (REMICADE) à savoir important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE 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 médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement du rhumatisme psoriasique.**

### 10.1.3 Spondylarthrite ankylosante (SA)

◗ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
◗Dans une étude pharmacocinétique, la bioéquivalence d'INFLECTRA a été démontrée par rapport à REMICADE chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE est un médicament de deuxième intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.**

### 10.1.4 Psoriasis

◗ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
◗ Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA dans cette indication. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans des indications rhumatologiques (PR et SA) ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à INFLECTRA dans le traitement du psoriasis en tant que biosimilaire de REMICADE. Compte tenu de ce statut, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est du même ordre que celui de REMICADE : important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE est un traitement de recours chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.**

**Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.**

### 10.1.5 Maladie de Crohn de l'adulte

◗ La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
◗ Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA dans cette indication. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans des indications rhumatologiques (PR et SA) ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à INFLECTRA dans le traitement de la maladie de Crohn en tant que biosimilaire de REMICADE.
Compte tenu de ce statut, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est du même ordre que celui de REMICADE : important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE est un traitement de deuxième intention des formes modérées à sévères actives et des formes actives fistulisées après échec, intolérance ou contre-indication des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.
◗ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses (REMICADE et HUMIRA).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement de la maladie de Crohn.**

### 10.1.6 Rectocolite hémorragique de l'adulte

◗ La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin entraînant une dégradation marquée de la qualité de vie et exposant les malades à des complications graves.
◗ Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA dans cette indication. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans des indications rhumatologiques (PR et SA) ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à INFLECTRA dans le traitement de la RCH en tant que biosimilaire de REMICADE.
Compte tenu de ce statut, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est du même ordre que celui de REMICADE : important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE est un traitement de deuxième intention en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement de la RCH.**

### 10.1.7 Maladie de Crohn de l'enfant

◗ La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. Chez l'enfant et l'adolescent, le principal facteur de

gravité est lié au risque de retard de croissance staturo-pondérale souvent associé à un retard pubertaire.
◗ Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA chez l'enfant. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans des indications rhumatologiques (PR et SA) ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à INFLECTRA dans le traitement de la maladie de Crohn pédiatrique en tant que biosimilaire de REMICADE.
Compte tenu de ce statut, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est du même ordre que celui de REMICADE : important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE est un médicament de deuxième intention après échec d'un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel.
◗ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses (REMICADE et HUMIRA).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement de la maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent.**

### 10.1.8 Rectocolite hémorragique de l'enfant

◗ La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin entraînant une dégradation marquée de la qualité de vie et exposant les malades à des complications graves dont le risque est deux fois plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.
◗ Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'INFLECTRA dans cette indication. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans des indications rhumatologiques (PR et SA) ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à INFLECTRA dans le traitement de la RCH pédiatrique en tant que biosimilaire de REMICADE.
Compte tenu de ce statut, la commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA est du même ordre que celui de REMICADE : important.

◗ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'INFLECTRA sur la santé publique.

◗ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
◗ INFLECTRA comme REMICADE est un traitement de deuxième intention en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.
◗ Il existe une seule alternative médicamenteuse à ce stade de la maladie : REMICADE.
La colectomie est la seule autre alternative thérapeutique qui peut entrainer des complications ayant un impact sur le développement de l'enfant et sur sa qualité de vie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA est <u>important</u> dans le traitement de la RCH de l'enfant et l'adolescent.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).

## 010.3 Population cible

**Dans chacune des indications, la population cible d'INFLECTRA est identique à celle de REMICADE :**

### 10.3.1 Polyarthrite rhumatoïde

La population cible d'INFLECTRA est représentée par les patients adultes atteints de PR active qui n'ont pas suffisamment répondu au méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Saraux[6]), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1er janvier 2013 (50 980 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 158 000 patients. Compte tenu de l'ancienneté de la donnée épidémiologique source, cette estimation est vraisemblablement sous-estimée si l'on considère le nombre actuel de patients pris en charge dans le cadre d'une ALD pour PR grave évolutive.

La population prévalente peut être mieux approchée à partir des données plus récentes de la CNAMTS relatives au nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive qui dénombrent 189 148 personnes prises en charge en 2011[7]. Une augmentation de 6,9% a été observée de 2008 à 2009, entre 2009 et 2010 elle a été de 5,2% et de 2010 à 2011 elle a été de 4,8%. En supposant que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme de 6% par an, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive serait d'environ 200 497 en 2012 et 212 527 en 2013.

Sur ces bases, en considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 241 000 le nombre de personnes atteints de PR grave évolutive en France en 2013.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate. Environ 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert), soit une population comprise entre 19 500 et 26 000 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 classique et susceptible d'être traitée par INFLECTRA est au maximum comprise **entre 19 500 et 26 000 patients**.

### 10.3.2 Rhumatisme psoriasique

La population cible d'INFLECTRA est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements de fond non biologiques.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.
D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)[8] réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la

---

[6] Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 :1427-1430.
[7] Site ameli
[8] Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

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 1er janvier 2014 (51, 2 millions) la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 97 300 personnes adultes (estimation comprise entre 41 000 et 178 200 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 sévère et évolutive auraient une réponse inadéquate au traitement de fond et seraient susceptibles d'être traités par INFLECTRA.

### 10.3.3 Spondylarthrite ankylosante

La population cible d'INFLECTRA est représentée par les patients adultes atteints de spondylarthrite en échec des AINS.

D'après l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie (2001)[8], le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante en France, dans la population âgée de 18 ans et plus (données INSEE au 1er janvier 2014) serait au maximum de l'ordre de 0,14% soit environ 71 700 patients.
Ce chiffre est cohérent avec les données de la CNAMTS relatives au nombre de personnes en ALD pour spondylarthrite ankylosante au 31 décembre 2012 (86 129 patients).

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

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

### 10.3.4 Psoriasis

La population cible d'INFLECTRA est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui sont en échec aux autres traitements systémiques.
Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).
Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3%) issue de la littérature.

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par INFLECTRA peut être estimé à **moins de 10 000 par an**.

### 10.3.5 Maladie de Crohn

#### Adulte

La population cible d'INFLECTRA dans cette indication est représentée par les patients adultes atteints de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, réfractaires aux corticoïdes et/ou aux

immunosuppresseurs et de la maladie de Crohn active fistulisée n'ayant pas répondu malgré un traitement conventionnel.

Selon la base de données ORPHANET[9], la prévalence de la maladie de Crohn en France était estimée à 110/100 000 en 2000. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1er janvier 2014 (51 211 448), la population française âgée de plus de 18 ans et touchée par la maladie de Crohn peut être estimée à 56 300 patients. Sur la base des données épidémiologiques disponibles, on estime que 6 à 30% des patients sont réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.
La population relevant d'un traitement anti TNF, dont INFLECTRA serait donc comprise entre **3 380 et 16 900 patients**.
Parmi ces patients, la part des formes modérées ne peut être définie avec précision faute de données épidémiologiques. Selon avis d'expert, environ 25% des patients auraient des fistules.

#### Enfant

Dans cette indication, la population cible d'INFLECTRA correspond aux enfants de 6 à 17 ans atteints de maladie de Crohn active, sévère, réfractaires aux traitements conventionnels.
L'incidence annuelle de la maladie de Crohn chez l'enfant en France peut être estimée à partir du registre EPIMAD à 2,3 pour 100 000[10]. En appliquant ce chiffre à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans (données INSEE bilan démographique au 1er janvier 2014, 9 786 066), la population d'enfants atteints de maladie de Crohn peut être estimée à **225 nouveaux cas par an**.
On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de malades sévères non répondeurs aux traitements conventionnels, susceptibles d'être traités par INFLECTRA.

### 10.3.6 Rectocolite hémorragique

#### Adulte

La population susceptible d'être traitée par INFLECTRA correspond aux 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.

Selon les données de l'assurance maladie relatives à l'ALD 24 pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, au 31 décembre 2011, le taux de prévalence de la RCH serait de 96 pour 100 000 habitants correspondant à environ 63 000 patients en France[11].
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% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF.
En conclusion :
La population cible de INFLECTRA dans la RCH de l'adulte, active, modérée à sévère en échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs peut être estimée à environ **9 450 patients.**

#### Enfant

La population cible d'INFLECTRA dans son indication pédiatrique est représentée par les patients âgés de 6 à 17 ans atteints de forme de rectocolite hémorragique active sévère qui n'ont pas

[9] Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003
[10] Avis REMICADE de 2009
[11] Avis REMICADE du 07 mai 2014

répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou lorsque ces derniers sont mal tolérés ou contre-indiqués.

La rectocolite hémorragique de l'enfant est une maladie rare dont l'épidémiologie n'est pas bien connue en particulier sa prévalence.

Son incidence a été estimée à partir du registre EPIMAD à environ 0,8/100 000 en population pédiatrique ce qui, extrapolé à la population française âgée de 6 à 17 ans au 1er janvier 2014 (9 786 066), représenterait environ 78 nouveaux cas par an[12].
En l'absence de données épidémiologiques précises, la part des formes actives, sévères en échec des corticoïdes et des immunomodulateurs qui relèvent d'un traitement par l'infliximab est difficile à évaluer mais peut être approchée en se basant sur l'avis des experts.

La part d'enfants atteints de rectocolite hémorragique résistants au traitement de première ligne est estimée entre 25 et 30% (15% chez l'adulte). On peut donc estimer que la population pédiatrique représenterait **23 nouveaux patients par an**.

La prévalence pourrait être approchée à partir des données de prévalence chez l'adulte
(63 900 patients). Selon les avis de certains experts, la prévalence de la rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent représenterait environ 2 à 4% de celle de l'adulte (soit 1280 à 2 560). Sachant que 30% des rectocolites hémorragiques sont résistantes au traitement de première ligne, la population cible d'INFLECTRA dans la rectocolite hémorragique pédiatrique chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans serait, au maximum, **comprise entre 385 et 770 patients**.

**En conclusion**, la population cible d'INFLECTRA est estimée au maximum à :
**- 26 000** patients atteints de polyarthrite rhumatoïde,
**- 12 000** patients atteints de rhumatisme psoriasique,
**- 11 000** patients atteints de spondylarthrite ankylosante,
**- 10 000** patients atteints de psoriasis en plaques,
- **17 000** patients adultes atteints de maladie de Crohn et **225** nouveaux cas pédiatriques par an
-**9500** patients adultes atteints de RCH et **23** nouveaux cas pédiatriques par an (**770** enfants et adolescents cas-prévalents).

[12] Avis REMICADE de mars 2013

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'ensemble du libellé d'AMM dans les indications suivantes :**

- **polyarthrite rhumatoïde**
- **rhumatisme psoriasique**
- **spondylarthrite ankylosante**
- **maladie de Crohn de l'adulte et de l'enfant;**
- **rectocolite hémorragique de l'adulte et de l'enfant**

**Dans l'indication psoriasis :**

- **Comme pour REMICADE et les autres biothérapies, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre de remboursement restreint : « au traitement du psoriasis en plaques chronique grave de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine».**
- **Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans le psoriasis chez les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.**

### ◗ Demandes de données

**La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude dans la maladie de Crohn dès que les résultats seront disponibles soit en juin 2016.**

**Comme pour les autres biothérapies, la Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :**

- **le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.**
- **l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :**
  - **le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond**
  - **la stratégie thérapeutique**
  - **la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)**
  - **l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).**

**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 la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.**

**La Commission souhaite :**

- **que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA, STELARA, REMSIMA et INFLECTRA selon une méthodologie et un protocole similaires ;**
- **pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.**

**Cette demande de données peut s'insérer dans une étude déjà en cours.**