



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

infiximab

ZESSLY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 550 555 8 7)

Laboratoire SANDOZ SAS

Code ATC	L04AB02 (anti-TNF)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	L'ensemble des indications de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques de l'adulte, maladie de Crohn chez l'enfant et l'adulte et, rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adulte).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 mai 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques Médicament biosimilaire (spécialité de référence = REMICADE)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti-TNF L04AB02 infliximab

02 CONTEXTE

ZESSLY est le quatrième médicament biosimilaire¹ de REMICADE qui fait l'objet d'une demande d'inscription aux collectivités.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

➤ Chez l'adulte

En rhumatologie

Polyarthrite rhumatoïde :

« ZESSLY, 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 :

« ZESSLY 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.

ZESSLY doit être administré :

- en association avec le méthotrexate,

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie, il s'agit d'une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse) 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 médicaments biologiques 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. »

- 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 :

« ZESSLY 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 :

« ZESSLY 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

« ZESSLY 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

« ZESSLY 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 :

« ZESSLY 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 :

« ZESSLY 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de l'infliximab (ZESSLY) par rapport à la biothérapie infliximab de référence (REMICADE US et UE) a été démontrée dans une étude de phase I d'équivalence pharmacocinétique en dose unique chez 146 volontaires sains (étude REFLECTIONS B537-01).

La similarité clinique de ZESSLY par rapport à REMICADE UE a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité (REFLECTIONS B537-02) de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 650 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère insuffisamment contrôlée par le MTX et son extension ouverte. L'analyse dans la population PP a montré que le taux de réponse ACR 20 à la semaine 14 (critère de jugement principal) était de 66,7% avec ZESSLY et de 67,2% avec REMICADE. La différence entre les 2 groupes de -0,58 [-7,5 ; 6,35] était comprise dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-13,5%; 13,5%]. Les résultats de l'analyse en ITT ont été similaires.

La tolérance de ZESSLY, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle de REMICADE.

Le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre ZESSLY et REMICADE avait été faite de manière convaincante sur la base des données disponibles. Par conséquent, l'AMM de ZESSLY a été étendue à l'ensemble des autres indications de REMICADE² en prenant en compte le mécanisme d'action de l'infliximab commun à toutes les indications thérapeutiques, les données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans la PR ayant permis d'établir la biosimilarité de ZESSLY à REMICADE.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

05.1 Service Médical Rendu

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

Le service médical rendu par ZESSLY est identique à celui de REMICADE dans chacune de ses indications à savoir :

important dans l'indication de l'AMM dans le traitement :

- de la spondylarthrite ankylosante,
- du rhumatisme psoriasique,
- de la maladie de Crohn de l'adulte et l'enfant
- de la rectocolite hémorragique de l'adulte et de l'enfant,

important dans un périmètre restreint dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate,
- du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

² Pour mémoire, un biosimilaire peut bénéficier d'une extrapolation à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence si cela est justifié par des preuves scientifiques montrant leur comparabilité (qualité, préclinique et clinique). Plus précisément, parmi les conditions nécessaires :

- la démonstration de la similarité clinique (en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité) dans une indication considérée comme suffisamment sensible pour détecter une différence d'efficacité si elle existe entre le biosimilaire et le biomédicament de référence et
- le mode d'action doit être similaire dans les différentes indications
- le rapport bénéfice/risque est similaire dans les différentes indications.

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités,

dans le périmètre de l'indication de l'AMM dans les indications suivantes :

- spondylarthrite ankylosante
- rhumatisme psoriasique
- maladie de Crohn de l'adulte et de l'enfant
- rectocolite hémorragique de l'adulte et de l'enfant

dans un périmètre restreint tel que défini dans le présent avis :

- traitement de la polyarthrite rhumatoïde, modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate,
- traitement du psoriasis de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère,

et un avis défavorable à l'inscription sur ces listes dans :

- la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate,
- le psoriasis chez les autres patients ne répondant pas aux critères de mise sous traitement définis dans le présent avis.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, ZESSLY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.