



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

infliximab

REMSIMA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protégé-aiguille automatique et en stylo prérempli

Première évaluation

► L'essentiel

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

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

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

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

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

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

Place du médicament

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée ¹	<p>« Polyarthrite rhumatoïde (PR) Remsima, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1 du RCP). »</p>
SMR	<p>Important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, uniquement chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles, chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité, en termes de variation du score DAS28 (CRP) à la semaine 22 par rapport à l'inclusion, de l'infliximab administré par voie sous-cutanée à la dose de 120 mg toutes les 2 semaines par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse à la dose de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, tous deux en association au méthotrexate, chez des adultes ayant une polyarthrite active et recevant un traitement par méthotrexate, - de l'absence de comparaison directe aux autres traitements disponibles, - du profil de tolérance globalement similaire entre les 2 voies d'administration, bien que les résultats suggèrent une incidence plus importante de réactions systémiques ou locales liées à l'injection avec la voie intraveineuse, celles-ci étant d'intensité légère à modérée, <p>les spécialités REMSIMA 120 mg (infliximab), en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de 2^{ème} intention de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte.</p>
ISP	<p>Les spécialités REMSIMA 120 mg (infliximab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>REMSIMA 120 mg (infliximab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, en association au méthotrexate, est un traitement de 2^{ème} intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, en cas d'échec (réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication) d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate.</p> <p>Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, la prescription d'un biologique (en association avec le méthotrexate ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des patients adultes non précédemment traités par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement). Par conséquent, l'infliximab comme les autres anti-TNFα n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde.</p>

¹ Le laboratoire a sollicité l'inscription uniquement dans une partie de l'indication de l'AMM, cf. rubrique contexte.

	<p>Ces deux présentations sont les premières adaptées à une administration sous-cutanée de l'infliximab, elles représentent donc une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de PR nécessitant un traitement par médicament biologique. La non-infériorité de la forme sous-cutanée par rapport à la forme intraveineuse a été démontrée, en association au MTX, chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active et recevant un traitement par MTX. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres médicaments biologiques disponibles ne peut être précisée.</p> <p>Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré 4 semaines après la dernière administration de deux perfusions intraveineuses d'infliximab 3 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle. La dose recommandée est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines.</p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'infliximab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p>
Population cible	Au maximum à 29 140 patients.
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> <p>▶ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.</p> <p>▶ Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite réévaluer REMSIMA 120 mg (infliximab) dans un délai de 5 ans, notamment à la lumière des données de tolérance à long terme et des données de prescription.</p> <p>▶ Autres recommandations</p> <p>La Commission souligne que REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée n'a démontré son efficacité que dans une seule des indications de l'infliximab IV (REMICADE et biosimilaires), le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Des extensions d'indications pour la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis sont attendues pour le troisième trimestre 2020 (procédure d'AMM en cours). Par conséquent, dans l'attente de l'octroi de l'AMM pour ces nouvelles indications, cette spécialité doit être prescrite uniquement pour le traitement de la seule indication validée par l'AMM, à l'exclusion de toutes les autres pathologies pouvant recevoir de l'infliximab.</p> <p>La posologie habituelle de REMSIMA IV est de 3 mg/kg, toutefois, selon le RCP, en cas d'absence de réponse ou de réponse insuffisante après les 12 premières semaines de traitement, la posologie peut être optimisée, soit en augmentant la dose jusqu'à 7,5 mg/kg, soit en augmentant la fréquence des injections. Comme mentionné dans le RCP, La Commission attire l'attention du prescripteur sur l'insuffisance des données concernant le passage des patients ayant reçu des perfusions intraveineuses d'infliximab supérieures à 3 mg/kg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien à la formulation sous-cutanée de l'infliximab (REMSIMA).</p>

01 CONTEXTE

REMSIMA 120 mg (infiximab, anti-TNF α), présenté en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, a obtenu une AMM le 22/11/2019 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate (MTX), 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 MTX, a été inappropriée.
- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.

Le laboratoire demande l'inscription de REMSIMA 120 mg (infiximab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une indication restreinte de l'AMM, c'est-à-dire **en association avec le MTX, 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 (DMARD²), dont le MTX, a été inappropriée**. Dans cette indication, le SMR de REMICADE et de ses biosimilaires a été qualifié d'important.

A noter que la demande ne concerne pas les patients naïfs de MTX et d'autres DMARD également inclus dans le périmètre de l'AMM. Pour rappel, en 2016 à l'issue de la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par MTX ou autre DMARD, la Commission avait conclu que leur SMR était insuffisant.

Toutefois s'agissant d'une primo-inscription, la Commission de la transparence doit se prononcer dans l'intégralité de l'AMM.

REMSIMA 120 mg (infiximab), présenté en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, est la première spécialité permettant l'administration de l'infiximab par voie sous-cutanée et en auto-injection par le patient. En effet, l'infiximab est actuellement disponible uniquement sous forme de poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion, réservée à l'usage hospitalier, sous les noms de spécialité REMICADE, médicament princeps ayant obtenu son AMM initiale le 13/08/1999, et FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA 100 mg, HYRIMOZ et ZESSLY, ses biosimilaires. Ces spécialités ont une AMM dans la PR identique à celle octroyée à REMSIMA 120 mg mais aussi dans d'autres indications en rhumatologie, en dermatologie et en gastroentérologie, chez l'enfant ou l'adulte, alors que REMSIMA 120 mg a une AMM uniquement dans la PR chez l'adulte.

Des extensions d'indications pour la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis sont attendues pour le troisième trimestre 2020 pour REMSIMA 120 mg (procédure d'AMM en cours)

Contrairement à REMSIMA 100 mg IV, les spécialités REMSIMA 120 mg SC n'ont pas le statut de médicament biosimilaire, en l'absence de médicament princeps présenté pour la voie sous-cutanée.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Polyarthrite rhumatoïde

Remsima, 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 (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.**

² DMARD : « Disease Modifying Antirheumatic Drug ».

- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs³.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1⁴). »

03 POSOLOGIE

« Remsima doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles Remsima est indiqué⁵. Les patients traités par Remsima devront recevoir la notice ainsi que la carte de rappel patient. Les instructions d'utilisation figurent dans la notice.

Pour les injections suivantes et après une formation adéquate à la technique de l'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter Remsima si leur médecin juge cela approprié et, au besoin, avec un suivi médical. L'éligibilité du patient à l'administration sous-cutanée à domicile doit être évaluée, et il convient de demander au patient d'informer son professionnel de santé s'il présente les symptômes d'une réaction allergique avant administration de la dose suivante. Le patient doit consulter immédiatement un médecin s'il présente les symptômes d'une réaction allergique grave (voir rubrique 4.4⁴).

Pendant le traitement par Remsima, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

Il est important de consulter la notice du produit afin de s'assurer que la bonne formulation (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, selon la prescription. La formulation sous-cutanée de Remsima n'est pas prévue pour une administration intraveineuse et ne doit être administrée qu'en injection sous-cutanée.

Posologie

Chez les adultes (≥ 18 ans)

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

Remsima 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. 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 (voir rubrique 5.1⁴).

En cas de passage de la formulation intraveineuse du traitement d'entretien par infliximab à la formulation sous-cutanée de Remsima, la formulation sous-cutanée peut être administrée 8 semaines après la dernière administration des perfusions intraveineuses d'infliximab 3 mg/kg administrées toutes les 8 semaines. Nous disposons de données insuffisantes concernant le passage des patients ayant reçu des perfusions intraveineuses d'infliximab supérieures à 3 mg/kg toutes les 8 semaines à la formulation sous-cutanée de Remsima.

Aucune information n'est disponible concernant le passage de la formulation sous-cutanée à la formulation intraveineuse de Remsima.

³ Indication non remboursable pour REMSIMA IV et REMICADE et biosimilaire en raison d'un SMR jugé insuffisant. Le remboursement dans cette indication n'est pas sollicité par le laboratoire.

⁴ Du RCP.

⁵ **A ce jour, REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée a une AMM uniquement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Par conséquent, REMSIMA 120 mg doit être prescrit dans cette seule indication.**

Si un patient manque une injection de Remsima en formulation sous-cutanée, il faut lui indiquer de prendre immédiatement la dose manquée si cela se produit dans les 7 jours suivant la date prévue de la dose manquée puis de reprendre son schéma d'administration initial une fois toutes les 2 semaines. Si l'administration de la dose est retardée de 8 jours ou plus, il faut dire aux patients de sauter la dose manquée, d'attendre jusqu'à la dose prévue suivante puis de reprendre son schéma d'administration initial une fois toutes les 2 semaines.

Ré-administration pour la polyarthrite rhumatoïde

D'après l'expérience avec l'infliximab intraveineux, si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, l'infliximab peut être ré-administré dans les 16 semaines suivant la dernière administration. Lors des études cliniques portant sur l'infliximab intraveineux, les réactions d'hypersensibilité retardée ont été peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans infliximab de moins de 1 an (voir rubriques 4.4 et 4.8⁴). La sécurité et l'efficacité de la ré-administration après un intervalle sans infliximab de plus de 16 semaines n'ont pas été établies.

Populations particulières

Sujets âgés

L'infliximab n'a pas été étudié chez le sujet âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques portant sur les formulations d'infliximab intraveineux pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution et il devrait en être de même pour la formulation sous-cutanée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2⁴). Pour plus d'informations sur la tolérance de l'infliximab chez les sujets âgés, voir les rubriques 4.4 et 4.8⁴.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

L'infliximab n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite (voir rubrique 5.2⁴).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du traitement sous-cutané par Remsima chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'administration sous-cutanée de Remsima n'est recommandée que chez l'adulte. »

04 BESOIN MEDICAL

Le besoin médical dans le traitement de la PR en échec des traitements conventionnels dont le MTX est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action (anti-TNF α , anti-IL1, anti-IL6, inhibiteurs de la co-stimulation des lymphocytes T et anti-JAK), utilisés en association au MTX ou en monothérapie et administrés avec différentes voies d'administration (IV, SC ou orale). Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

Concernant l'anti-TNF α infliximab (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg), il est actuellement disponible uniquement à l'hôpital car administré par voie intraveineuse. Il est par ailleurs, le seul anti-TNF α administré par cette voie. REMSIMA 120 mg en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, représente une alternative supplémentaire d'infliximab permettant son administration par voie sous-cutanée en auto-injection par le patient.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA 120 mg sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir en 2^{ème} ligne de traitement à savoir chez les patients atteints de PR ayant eu une réponse inappropriée aux traitements de fonds conventionnels dont le MTX.

06.1 Médicaments

Parmi les médicaments répondant à cette définition, on distingue :

- Les médicaments utilisés en association au MTX (voir Tableau 1) :
 - deux anti-IL 6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-TNF α par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL) et ses biosimilaires, certolizumab pégol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI),
 - un anti-TNF α par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires
 - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et par voie SC : abatacept (ORENCIA),
 - un anti-IL-1 par voie SC : anakinra (KINERET),
 - deux anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT) et tofacitinib (XELJANZ).
- Les médicaments utilisés en monothérapie (voir Tableau 1) :
 - deux anti-IL 6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et sarilumab (KEVZARA) par voie SC,
 - deux anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT) et tofacitinib (XELJANZ),
 - trois anti-TNF α par voie SC : adalimumab, étanercept et certolizumab pégol.

A noter que l'association triple de traitements de fond classiques comprenant le MTX, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2^{ème} ligne).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA 120 mg (infliximab) en sous-cutané sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que l'association triple de traitements de fond classiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) en 2^{ème} ligne de traitement.

Tableau 1 : Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA 120 mg dans le traitement de la PR active en échec des traitements de fonds conventionnels dont le MTX

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	02/11/2005(inscription) : En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (<u>niveau II</u>) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
ENBREL (etanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	26/06/2019 (renouvellement de l'inscription)	Important	02/03/2005 (inscription) : ASMR importante (<u>niveau II</u>) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui
CIMZIA (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma</i>	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.	22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	10/03/2010 (inscription) : Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection	Oui
SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i>	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate	01/02/2012	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.			un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	
REMICADE (infliximab) MSD France et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg IV	REMICADE en association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée. - (les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.) Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	26/04/2006 (nouveau libellé d'indication avec extension chez les patients naïfs de MTX)	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (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 le MTX seul.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV (abatacept) Bristol-Myers- Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	14/03/2012 (inscription)	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC (abatacept) Bristol-Myers- Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	04/12/2013 (inscription)	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la commission de la Transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Inhibiteurs d'interleukines					
Anti-IL6					
KEVZARA (sarilumab) Sanofi-Aventis France	En association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	10/01/2018 (inscription)	Important	La Commission considère que Kevzara n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
ROACTEMRA SC (tocilizumab) Roche	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	23/07/2014 (inscription)	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante) .	Oui
ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	11/05/2016 (réévaluation)	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-IL1					
KINERET (anakinra) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	16/10/2013 (renouvellement de l'inscription) 17/09/2014 (complément de gamme)	Faible	16/10/2013 : Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV (abatacept) <i>Bristol-Myers- Squibb</i>	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	14/03/2012	Important	18/07/2007 (inscription) : Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC (abatacept) <i>Bristol-Myers- Squibb</i>	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	04/12/2013 (inscription)	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la commission de la Transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui
Anti-JAK					
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly</i>	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	21/06/2017 (inscription)	Important	OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	27/09/2017 (inscription)	Important	La commission de la Transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	
RINVOQ (upadacitinib) Abbvie	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	18/03/2020	Important	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non-infériorité de RINVOQ (upadacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} ligne de traitement c'est-à-dire après échec du MTX, sur l'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2), - l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} ligne (notamment les autres anti-TNF, les anti-IL6, l'abatacept et le rituximab), - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>la commission de la Transparence considère que RINVOQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 5 du présent avis</p>	Non (en attente JO)

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/ En cours Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui, couvert par le rapport d'évaluation TA375 du 26 janvier 2016 selon l'institut national pour l'excellence de la santé et des soins (NICE)	Limitée aux patients atteints d'une maladie sévère qui ne répondent pas au traitement intensif par une association de DMARDs, comme pour les autres anti-TNF α (une révision partielle du TA375 pour les patients atteints d'une maladie modérée est en cours par le NICE)
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non, en attente de la détermination du prix de référence de l'Allemagne	En attente de décision de prise en charge, le cas échéant
Belgique	Préparation de la soumission en cours	En attente de décision de prise en charge
Espagne	Préparation de la soumission en cours	En attente de décision de prise en charge
Italie	Evaluation en cours	En attente de décision de prise en charge
Etats-Unis	Non, études supplémentaires sollicitées par la FDA	En attente de décision de prise en charge

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REMSIMA 120 mg (infliximab) repose sur une étude clinique de phase I/III (étude 3.5) réalisée chez des patients atteints de PR active et recevant un traitement par MTX au moment de l'inclusion.

Cette étude comportait deux parties, une première partie ouverte ayant pour objectif principal la détermination de la dose optimale sur des critères pharmacocinétiques et une deuxième partie en double aveugle, dont l'objectif principal était la démonstration de la non-infériorité de la voie SC par rapport à la voie IV pour l'administration de l'infliximab en termes d'efficacité évaluée par le score DAS28-CRP. Seuls les résultats de la partie 2 de phase III seront présentés.

Le laboratoire a également déposé une étude de comparaison indirecte en réseau ayant pour objectif de comparer l'infliximab par voie SC par rapport à l'infliximab par voie IV.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 3.5 – Partie 2

La partie 2 de l'étude 3.5 était une étude de phase III comparative, en double aveugle (jusqu'à la semaine 22), multicentrique, internationale, ayant pour objectif principal de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité de la voie SC par rapport à la voie IV pour l'administration de l'infliximab. Elle a été réalisée chez des adultes ayant une PR diagnostiquée (critères ACR/EULAR 2010) depuis au moins 6 mois, active (6/28 articulations gonflées, 6/28 articulations douloureuses et CRP > 0,6 mg/dl) traités par MTX par voie orale ou parentérale depuis au moins 3 mois avant l'inclusion et à dose stable au moins 4 semaines avant l'inclusion (entre 12,5 et 25 mg/semaine).

Les patients ayant déjà reçu un agent biologique pour le traitement de la PR et/ou un anti-TNF pour le traitement d'autres maladies ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Après leur inclusion, les patients ont reçu un traitement d'induction de deux perfusions d'infliximab (3 mg/kg) à S0 et S2 puis ont été randomisés à S6 pour recevoir en traitement d'entretien de S6 à S22 :

- soit l'infliximab 3 mg/kg IV toutes les 8 semaines + placebo IV
- soit l'infliximab 120 mg SC toutes les 2 semaines + placebo SC

A partir de S30 et jusqu'à S54, tous les patients ont été traités par infliximab 120 mg SC toutes les 2 semaines.

Le traitement par MTX à dose stable pouvait être maintenu tout au long de l'étude. Les patients pouvaient également recevoir un traitement concomitant d'acide folique.

Un traitement par corticoïde oral ou par IV (≤ 10 mg/j de prednisone/prednisolone ou équivalent) ou par anti-inflammatoire non stéroïdien était autorisé si le patient recevait ces traitements à dose stable 4 semaines avant l'inclusion. Les corticoïdes de faible puissance en topique, par voie auriculaire et ophtalmique étaient également autorisés.

Le paracétamol et/ou le tramadol pouvait être utilisé en traitement de secours mais devaient être arrêté 24 h avant l'évaluation.

Une prémédication (antihistaminique, hydrocortisone ou paracétamol) administrée 30 à 60 minutes avant l'injection des traitements étudiés était prescrite selon la décision l'investigateur.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du score DAS28 (CRP)⁶ à la semaine 22 par rapport à la randomisation. Il pouvait être conclu à la non-infériorité de la voie SC par rapport à la voie IC si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) de la différence entre les traitements (en valeur absolue) était supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,6⁷). L'analyse du critère de jugement principal a porté sur deux types de population :

- la population dite « d'efficacité », sur le principe d'une approche « per protocole », définie par la population randomisée qui a reçu au moins une dose complète du médicament à l'étude à la semaine 6 ou ultérieurement et qui a obtenu au moins un résultat d'évaluation de l'efficacité après la semaine 6 ou après avoir reçu le traitement,
- la population randomisée définie par l'ensemble des patients auxquels un traitement a été assigné à S6, qu'ils aient terminé ou non l'étude.

De nombreux critères de jugements secondaires ont été étudiés, toutefois, aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ces critères. Par conséquent, ces données purement descriptives ne seront pas présentées.

Il a été estimé qu'un effectif de 174 patients (87 dans chaque groupe) permettrait de démontrer avec une puissance de 80 % la non-infériorité de la voie SC par rapport à la voie IV en termes de DAS28 (CRP) basée sur le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) de la différence entre les groupes en termes de variation du score DAS28 (CRP) à S22 par rapport à la randomisation, en tenant compte d'une marge de non-infériorité de -0,6 et un écart-type de 1,4. En prévoyant un pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 20 %, un minimum de 218 patients devait être inclus.

Résultats :

Au total, 357 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu le traitement d'induction, parmi lesquels 343 ont été effectivement randomisés pour recevoir le traitement d'entretien (167 dans le groupe infliximab 120 mg SC et 176 dans le groupe infliximab 3 mg/kg IV).

Sur les 343 patients randomisés pour recevoir le traitement d'entretien car n'ayant eu aucun problème de tolérance pendant la phase d'induction selon l'investigateur, 57 (16,6 %) ont arrêté prématurément l'étude pendant la phase d'entretien entre la S6 et la S54 (26 [15,6 %] patients et 31 [17,6 %] dans les groupes de traitement 120 mg SC et 3 mg/kg IV, respectivement). Le motif d'arrêt

⁶ **Score DAS28** : il permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS $> 5,1$ signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS $\leq 3,2$ indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS $< 2,6$ indique la rémission de la maladie.

⁷ Une variation du score DAS28 de 1,2 ou plus est considérée comme une amélioration cliniquement significative, une variation de 0,6 à 1,2 reflète une amélioration modérée et une variation inférieure à 0,6 n'indique aucune amélioration.

le plus fréquent était le retrait du consentement ou le refus de poursuivre le traitement par le patient (12 [7,2 %] et 9 [5,1 %] patients dans les groupes de traitement de 120 mg SC et de 3 mg/kg IV, respectivement).

Les caractéristiques des patients à la randomisation étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient âgés de 51,4 ans en moyenne, principalement de sexe féminin (78,4 %). Ils avaient un score DAS28 (CRP) moyen de $6,00 \pm 0,75$ dans le groupe infliximab 120 mg SC et de $5,86 \pm 0,80$ dans le groupe infliximab IV 3 mg/kg témoignant d'une activité élevée de la maladie.

A l'inclusion, tous les patients étaient traités par MTX et 76,4 % par corticoïde systémique.

Critère de jugement principal

La population d'efficacité comportait 339 patients dont 165 dans le groupe infliximab 120 SC et 174 dans le groupe infliximab IV 3 mg/kg.

La variation moyenne (moyenne des moindres carrés) en valeur absolue du score DAS28 (CRP) à la semaine 22 par rapport à l'inclusion a été de $2,21 \pm 0,22$ dans le groupe infliximab 120 SC et de $1,94 \pm 0,29$ dans le groupe infliximab IV 3 mg/kg soit une différence de 0,27 avec un $IC_{95\%} = [0,02 ; 0,52]$. La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence absolue entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité (-0,6), il peut être conclu à la non-infériorité entre les 2 voies d'administration sur ce critère de jugement.

8.1.2 Comparaison indirecte

En l'absence de comparaison directe de REMSIMA SC avec REMICADE (infliximab IV), le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte mixte (MTC, « Mixed Treatment Comparison ») basée sur l'étude 3.5 précédemment décrite (REMSIMA SC versus REMSIMA IV) et l'étude 3.1 (REMSIMA IV versus REMICADE IV) déjà analysée par la commission lors de l'inscription de REMSIMA IV.

L'objectif était d'effectuer la comparaison indirecte REMSIMA SC versus REMICADE et la comparaison « mixte » REMSIMA SC versus un traitement combiné (infliximab IV) regroupant les données rassemblées de REMICADE et REMSIMA IV à la semaine 30.

Une extrapolation des résultats à 54 semaines a été nécessaire car dans l'étude 3.5, tous les patients traités par la forme IV sont passés à la forme SC de REMSIMA à la semaine 30. De nombreux critères ont été évalués sans définition d'un critère de jugement principal.

Ces données de nature exploratoire sont peu contributives et des données de comparaison directe de supériorité sont nécessaires pour faire la démonstration de la supériorité de REMSIMA 120 mg SC par rapport à REMICADE et REMSIMA 100 mg par voie IV.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude 3.5 à l'aide du questionnaire HAQ-DI mesurant l'incapacité fonctionnelle, toutefois, s'agissant de données purement descriptives, il ne peut être tenu compte de ces résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues du RCP

Selon le RCP, le profil de tolérance de la formulation sous-cutanée de REMSIMA (évalué, respectivement chez 168 et 175 patients pour le groupe infliximab sous-cutané et le groupe infliximab intraveineux) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active était globalement similaire au profil de tolérance de la formulation intraveineuse (voir le RCP pour plus de précisions).

Plus spécifiquement, en ce qui concerne les réactions systémiques à l'injection et les réactions localisées au niveau du site d'injection par voie SC et IV rapportées dans l'étude 3.5 :

L'incidence des réactions systémiques à l'injection (ex. éruption cutanée, prurit, rougeur ou œdème) était de 1,2 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab sous-cutané (à partir de la semaine 6) et de 2,1 pour 100 années-patient au sein du groupe infliximab IV avec passage à l'administration SC d'infliximab (à partir de la semaine 30). Toutes les réactions systémiques à l'injection étaient légères à modérées.

L'incidence des réactions localisées au niveau du site d'injection (ex. érythème au niveau du site d'injection, douleur, prurit ou gonflement) était de 17,6 pour 100 années-patient dans le groupe infliximab SC (à partir de la semaine 6) et de 21,4 pour 100 années-patient chez ceux qui sont passés à l'administration SC d'infliximab (à partir de la semaine 30). La plupart de ces réactions étaient légères à modérées et ont disparu spontanément sans traitement, en un jour.

L'incidence des anticorps anti-infliximab consécutive à l'administration sous-cutanée d'infliximab ne s'est pas avérée supérieure à celle de l'infliximab intraveineux et n'a pas eu d'impact significatif sur l'efficacité (déterminée par le score d'activité de la maladie au niveau de 28 articulations [DAS28], les 20 critères de l'« American College of Rheumatology » [ACR20]) ainsi que le profil de sécurité.

8.3.2 Plan de gestion des risques

REMSIMA (infliximab) fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen comprenant le suivi des patients traités dans le cadre d'études cliniques ou de registres. Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	Tumeur maligne Atteintes démyélinisantes Infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et agranulocytose chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> à l'infliximab Infections graves incluant un sepsis
Risques importants potentiels	Aucun dans l'indication de la PR
Informations manquantes	Tolérance à long terme d'infliximab SC

Pour la forme SC, un suivi additionnel de pharmacovigilance est prévu dans le plan de gestion des risques en cours. Il comprend une étude observationnelle de la tolérance à long terme chez des patients atteints de PR pour évaluer les événements indésirables (EI) associés à l'utilisation de REMSIMA 120 mg SC (étude CT-P13 4.8).

08.4 Résumé & discussion

► Efficacité

La demande d'inscription de REMSIMA 120 mg (infliximab) pour administration sous-cutanée en seringue et stylo préremplis repose sur une étude clinique de phase III de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant comparé l'infliximab 120 mg SC à l'infliximab IV 3 mg/kg en traitement d'entretien. Elle a été réalisée chez des adultes ayant une PR active (6/28 articulations gonflées, 6/28 articulations douloureuses et CRP > 0,6 mg/dl) diagnostiquée depuis au moins 6 mois et traitée par MTX depuis au moins 3 mois (à dose stable depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion).

Un total de 357 patients a été inclus et a reçu un traitement d'induction de deux perfusions d'infliximab IV 3 mg/kg à 2 semaines d'intervalle. Parmi ces patients, 343 pour lesquels aucun problème de tolérance durant la phase d'induction n'a été identifié par l'investigateur ont été randomisés à la semaine 6 pour recevoir un traitement d'entretien soit par infliximab 120 mg SC toutes les 2 semaines (+ placebo IV), soit par infliximab IV 3 mg/kg toutes les 8 semaines (+ placebo SC). Il convient de noter que les patients traités par la voie IV n'étaient pas dans des conditions optimales de traitement dans la mesure où il n'était pas possible d'optimiser le schéma posologique en cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse, tel que cela a été validé dans le RCP (possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 7,5 mg/kg ou de diminuer la fréquence des administrations

à une injection toutes les 4 semaines). Les patients ont continué à recevoir le MTX (+ acide folique) à dose stable tout au long de l'étude. Les patients pouvaient continuer à recevoir leur traitement corticoïde (oral ou IV) instauré avant le début de l'étude. Le paracétamol et le tramadol pouvaient être utilisés en traitement de secours.

Les résultats ont montré la non-infériorité de l'infliximab 120 mg SC par rapport à l'infliximab IV 3 mg/kg en termes de variation (soit une diminution du score) du score DAS28 (CRP) à la semaine 22 par rapport à l'inclusion : respectivement une variation en valeur absolue de $2,21 \pm 0,22$ versus $1,94 \pm 0,29$ soit une différence de 0,27 avec un $IC_{95\%} = [0,02 ; 0,52]$ dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -0,6.

REMSIMA 120 mg SC (infliximab) n'a été évalué, ni chez les patients naïfs de MTX, ni comparativement aux autres traitements de 2^{ème} intention de la PR dans une étude clinique de comparaison directe.

► Tolérance

Le profil de tolérance de l'infliximab SC a été globalement similaire à celui observé avec la voie IV. L'analyse des données de tolérance de l'infliximab par voie sous-cutanée n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance. L'incidence des réactions systémiques à l'injection (ex. éruption cutanée, prurit, rougeur ou œdème) a été de 1,2 pour 100 années-patient dans le groupe infliximab SC (à partir de la semaine 6) et de 2,1 pour 100 années-patient dans le groupe infliximab IV avec passage à l'administration sous-cutanée d'infliximab à partir de la semaine 30. Toutes les réactions systémiques à l'injection ont été légères à modérées. L'incidence des réactions localisées au niveau du site d'injection (ex. érythème au niveau du site d'injection, douleur, prurit ou gonflement) a été de 17,6 pour 100 années-patient dans le groupe infliximab SC (à partir de la semaine 6) et de 21,4 pour 100 années-patient chez ceux qui sont passés à l'administration SC d'infliximab à partir de la semaine 30. La plupart de ces réactions locales étaient légères à modérées et ont disparu spontanément sans traitement, en un jour.

L'utilisation de la voie SC n'a pas conduit à une incidence plus élevée d'anticorps anti-médicament par rapport à la voie IV.

Les risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques de REMSIMA (toutes formulations confondues) devant faire l'objet d'une surveillance particulière sont les risques de tumeurs malignes, d'atteintes démyélinisantes, d'infections graves incluant un sepsis, et chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab, d'infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et d'agranulocytose. Un suivi à long terme de la tolérance spécifique à la voie SC est prévu.

► Discussion

Compte tenu :

- des données d'efficacité démontrant la non-infériorité des 2 formulations IV et SC, en termes de variation du score DAS28 à la semaine 22 par rapport à l'inclusion, en association au MTX, chez des patients ayant une PR active et recevant un traitement par MTX depuis au moins 3 mois et à dose stable depuis au moins 4 semaines,
- des données de tolérance en faveur d'un profil de tolérance globalement similaire entre les 2 voies, bien que suggérant une incidence plus importante de réactions systémiques ou locales liées à l'injection avec la voie IV, celles-ci étant d'intensité légère à modérée,
- et des limites en termes de transposabilité (en particulier la posologie de la voie IV non optimisée dans l'étude et absence de données de tolérance à long terme),

il est attendu un impact de l'infliximab 120 mg SC comparable à celui de l'infliximab IV sur la morbidité.

L'impact en termes de qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, REMSIMA 120 mg (infliximab) SC apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert au même titre que l'infliximab IV.

La mise à disposition de présentations d'infliximab à administration sous-cutanée pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins et le parcours de soin du patient en permettant la prise en charge en ville de certains patients déjà traités par infliximab en IV ou chez lesquels un traitement par infliximab doit être instauré. A noter qu'il existe de nombreuses alternatives disponibles parmi lesquelles des traitements administrés par voie sous-cutanée et désormais par voie orale, auxquels REMSIMA n'a pas été comparé.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant objet de la présente demande (PR)

Etude	Objectif	Disponibilité des données
MEGA-SC	Étude post-autorisation multinationale, multicentrique, ambispective et non interventionnelle visant à collecter des données de vie réelle sur la tolérance et l'efficacité clinique du REMSIMA 120 mg (infiximab) SC.	Estimée en septembre 2023
Etude CT-P13 4.8	Étude de cohorte observationnelle et prospective visant à évaluer la tolérance de REMSIMA 120 mg (infiximab) SC chez les patients atteints de PR.	Non encore défini
BIOBADASER	Registre de rhumatologie géré par la fondation espagnole de rhumatologie (« Fundacion Espanola de Rheumatologia »).	Décembre 2023
BSRBR-RA	Registre de rhumatologie géré par la société britannique de rhumatologie (« British Society of Rheumatology »).	Non encore définie
RABBIT	Registre de rhumatologie géré par le Centre allemand de recherche sur le rhumatisme (« Deutsches Rheuma-Forschungszentrum »).	Non encore définie

8.5.2 Dans d'autres indications

Etude	Objectif	Disponibilité des données
Indications : Maladie de Crohn		
CT-P13 3.8 (États-Unis seulement)	Étude de phase 3, randomisée et contrôlée versus placebo, visant à démontrer la supériorité de REMSIMA 120 mg (infiximab) SC par rapport au placebo chez des patients atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active.	Estimée en juin 2022
Indication : Rectocolite hémorragique		
CT-P13 3.7	Étude de phase 3, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de REMSIMA 120 mg (infiximab) SC comme traitement d'entretien chez des patients atteints de rectocolite hémorragique modérément à sévèrement active.	Estimée en janvier 2022
Indications : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique		
CT-P13 1.6	Étude de phase 1 randomisée, ouverte, multicentrique et à groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance de l'infiximab SC vs l'infiximab IV chez des patients atteints de maladie de Crohn active ou de rectocolite hémorragique active. Partie 1 : Recherche de la dose dans la population de maladie de Crohn (jusqu'à la semaine 30). Partie 2 : Evaluation de la PK (semaine 22).	Trimestre 1, 2020
CEDUR	Registre national géré par l'institut de recherche de Hambourg sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Hamburgisches Forschungsinstitut für CED).	Non encore définie
« IBD registry »	Registre national géré par le registre sur les maladies inflammatoires chroniques au Royaume-Uni (UK IBD Registry).	Non encore définie
Indications : Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis		
MEGA-SC	Étude post-autorisation multinationale, multicentrique, ambispective et non interventionnelle pour collecter des données de vie réelle sur la tolérance et l'efficacité clinique du REMSIMA 120 mg (infiximab) SC.	Estimée en septembre 2023

Indications : spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis en plaques		
CT-P13 SC 4.9	Etude observationnelle et prospective pour évaluer la tolérance de REMSIMA® SC chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique et de psoriasis (Date de disponibilité des données à définir)	Date à définir

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations françaises et européennes^{8,9}, la prise en charge repose sur la prescription précoce d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois et qui sera diminuée aussi rapidement que possible. Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint.

En 1^{ère} ligne, le MTX est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine), en fonction du contexte clinique et de la tolérance. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission estime que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association ou en monothérapie) ne se justifie pas en 1^{ère} ligne, sauf en cas de contre-indication à tous les csDMARD.

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

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (etanercept) + MTX à court terme (48 semaines) **Erreur ! Signet non défini..** En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :
 - les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances,
 - ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que l'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'une première thérapie ciblée, la rotation vers une autre thérapie ciblée se justifie si l'activité de la maladie le nécessite.

⁸ Daien C. et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2019;86:135-150.

⁹ Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2019 update. Ann Rheum Dis 2020 0:1-15.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse. Selon les recommandations de la SFR^{Erreur ! Signet non défini.}, en deuxième ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission préconise que les nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases, le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ), soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies. A noter qu'une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) grave, y compris des cas d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose veineuse profonde (TVP) a été mis en évidence avec le baricitinib et le tofacitinib. Ce risque de classe potentiel est intégré dans le PGR de RINVOQ (upadacitinib).

Place de REMSIMA 120 mg dans la stratégie thérapeutique :

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

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

Ces présentations de REMSIMA adaptées pour une administration sous-cutanée de l'infliximab représentent une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de PR nécessitant un traitement par médicament biologique. La non-infériorité de la forme sous-cutanée par rapport à la forme intraveineuse d'infliximab a été démontrée en termes d'efficacité (variation du DAS28), en association au MTX, chez des patients ayant une PR active et recevant un traitement par MTX. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres médicaments biologiques disponibles ne peut être précisée.

Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré 4 semaines après la dernière administration de deux perfusions intraveineuses d'infliximab 3 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle.

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

► La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Les spécialités REMSIMA 120 mg (infliximab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, sont des traitements de fond à visée symptomatique. L'infliximab a aussi démontré son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires.

► Dans une étude, l'infliximab administré par voie sous-cutanée (120 mg toutes les 2 semaines) a démontré sa non-infériorité par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (3 mg/kg toutes les 8 semaines) en termes de variation du DAS28 (CRP) évaluée à 22 semaines, en association au MTX, chez des patients ayant une PR active et recevant un traitement par MTX. Le profil de tolérance a été globalement similaire entre les 2 voies d'administration, bien que les résultats suggèrent une incidence plus importante de réactions systémiques ou locales liées à l'injection avec la voie intraveineuse, celles-ci étant d'intensité légère à modérée. Par conséquent, le rapport efficacité/effets indésirable de ces spécialités est important.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

► Ces spécialités, utilisées en association au méthotrexate, sont des traitements de 2^{ème} intention, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, en cas d'échec (réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication) d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate.

Elles n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie du fait d'une évolution vers le handicap et une altération de la qualité de vie,
- de la faible prévalence des formes sévères, en échec des traitements de fond conventionnels,
- du besoin identifié malgré les nombreuses alternatives disponibles parmi lesquelles d'autres traitements administrés par voie sous-cutanée et des traitements oraux,
- de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab par voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse, actuellement la seule voie d'administration disponible pour l'infliximab,
- de l'absence de comparaison aux autres traitements disponibles,
- de l'absence de données robustes en termes d'amélioration de la qualité de vie,
- d'un intérêt potentiel en termes d'organisation des soins et de parcours de soin du patient, en permettant d'éviter des hospitalisations, mais limité à certains patients déjà traités par infliximab IV ou chez lesquels un traitement par infliximab doit être instauré et non démontré à ce stade,

les spécialités REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie SC ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REMSIMA 120 mg (infliximab), solution injectable en seringue préremplie et stylo prérempli, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est :

- **important**, en association au méthotrexate, 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,

- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, en association au méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre de remboursement restreint au « traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association au méthotrexate, 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 » et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

La Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « en association au méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité, en termes de variation du score DAS28 (CRP) à la semaine 22 par rapport à l'inclusion, de l'infliximab administré par voie sous-cutanée à la dose de 120 mg toutes les 2 semaines par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse à la dose de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, tous deux en association au méthotrexate, chez des adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active et recevant un traitement par méthotrexate,
- de l'absence de comparaison directe aux autres traitements disponibles,
- du profil de tolérance globalement similaire entre les 2 voies d'administration, bien que les résultats suggèrent une incidence plus importante de réactions systémiques ou locales liées à l'injection avec la voie intraveineuse, celles-ci étant d'intensité légère à modérée,

les spécialités REMSIMA 120 mg (infliximab), en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de 2^{ème} intention de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte.

010.3 Population cible

La population cible de REMSIMA 120 mg (infliximab) est représentée par les patients adultes atteints de PR active, qui ont eu une réponse inappropriée à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) dont le méthotrexate. Cette population peut être approchée à partir de la population de patients en échec du méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique¹⁰, 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. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAM sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France. Selon cette source, le nombre de personnes adultes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2017 de 215 360 (en excluant les patients < 15 ans)¹¹. Au cours des années (2015, 2016 et 2017), une augmentation de 4,5 % entre 2015-2016 et de 4,6 % entre 2016-2017 des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué à augmenter à un rythme d'environ 5 % par an, le nombre de personnes en ALD pour PR serait d'environ 226 128 en 2018 et 237 434 en 2019. En considérant que les données de la CNAM couvrent 88 % de la population française, on pourrait estimer à 269 812 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2019. D'après les avis d'experts et selon une étude réalisée sur les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de 2009 et 2010, 45 % à 60 %¹² de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18 % des patients traités par MTX échappent au traitement soit au maximum de 29 140 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 et susceptible d'être traitée par REMSIMA 120 mg en 2^{ème} intention est au maximum de 29 140 patients.

Conclusion

En conséquence la population de REMSIMA 120 mg (infliximab) en France peut être estimée au maximum à 29 140 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à REMSIMA 120 mg (infliximab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli.

► Demandes de données

La Commission souhaite réévaluer REMSIMA 120 mg (infliximab) dans un délai de 5 ans, notamment à la lumière des données de tolérance à long terme et des données de prescription.

► Autre recommandation

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

¹⁰ Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 64(10):1427-30.

¹¹ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence 2017. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

¹² Fautrel et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. *Rev Rhum* 2017 ;84 : 42-6

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

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 13 mai 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (Association Française de Lutte Antirhumatismale)
Présentations concernées	<u>REMSIMA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie avec protège-aiguille automatique + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 3 6) 2 seringues préremplies avec protège-aiguille automatique + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 4 3) 4 seringues préremplies avec protège-aiguille automatique + 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 550 706 4 1) <u>REMSIMA 120 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 5 0) 2 stylos préremplis + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 6 7) 4 stylos préremplis + 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 550 706 7 2)
Demandeur	CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou médecine interne
Code ATC	L04AB02