Maladie de Crohn
Rectocolite hémorragique
Spondylarthrite ankylosante
Rhumatisme psoriasique
Psoriasis en plaques
Secteurs : Ville et hôpital

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
7 OCTOBRE 2020

infliximab

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

Nouvelles indications

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM pour la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.

Dans le psoriasis en plaques :
Avis favorable au remboursement uniquement chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
- 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.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques.

◗ Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Conformément à son RCP, le traitement par REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) doit être instauré sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles REMSIMA est indiqué. Ce traitement doit être instauré après un traitement d'induction de 2 injections de REMSIMA 100 mg IV à 2 semaines d'intervalle.

Maladie de Crohn
La prise en charge de la maladie de Crohn fait appel aux aminosalicylés, tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate. L'emploi d'anti-TNFα (infliximab et adalimumab) ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la maladie de Crohn est réservé aux situations d'échec ou d'intolérance du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.
Chez certains patients, il peut être observé une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNFα. Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en œuvre, telles que :
- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα voire ajout d'immunosuppresseurs,
- changement pour un deuxième anti-TNFα,
- voire reprise du premier anti-TNFα administré en cas d'échec d'un second anti-TNFα,
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNFα.

Le vedolizumab (anti-intégrine) et l'ustekinumab (anti-IL12/23) doivent être utilisés uniquement en 3ème ligne (échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNFα).
La chirurgie peut être nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

Place du médicament
REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) est un traitement de 2ème intention des formes modérées à sévères actives de la maladie de Crohn et des formes actives fistulisées en cas d'échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

Rectocolite hémorragique
Après échec ou intolérance aux traitements conventionnels topiques ou oraux (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs tels que azathioprine, méthotrexate), on a recours aux traitements systémiques biologiques en commençant par les anti-TNFα (2ème ligne de traitement) : infliximab, adalimumab et golimumab.
Trois autres traitements systémiques biologiques sont disponibles : le vedolizumab (anti-intégrine) qui peut être prescrit en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement (après échec des anti-TNFα) et le tofacitinib (anti-JAK, voie orale) et l'ustekinumab (anti-IL12/IL23) en 3ème ligne de traitement après échec des anti-TNFα ou du vedolizumab.
Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative.
Spécifiquement dans les formes graves de rectocolite hémorragique, après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine (hors AMM) ou l'infliximab peuvent être prescrits en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloprotectomie).
En pratique clinique, en cas d'absence de réponse, de perte de réponse (échappement) ou d'intolérance aux anti-TNFα, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :
- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα,
- recours à un autre anti-TNFα,
- en dernière ligne, recours au vedolizumab et au tofacitinib.

Place du médicament
REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) est un traitement de 2ème intention de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.

Spondylarthrite ankylosante
Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation en 1ère intention des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient, jusqu'à dose maximale), uniquement à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.
Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles et la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.
Dans la spondylarthrite ankylosante, en cas d'échec des AINS, on dispose de 5 anti-TNFα (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL17 (ixekizumab et secukinumab). En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNFα, la rotation vers un second anti-TNFα ou le passage vers un anti-IL17 sont des alternatives jugées bénéfiques.

Place du médicament
REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) est un traitement de 2ème intention de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

Rhumatisme psoriasique
Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales.
Concernant les traitements de fond conventionnels synthétiques : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.
En cas d'échec de ces traitements, des médicaments biologiques peuvent être proposés : les anti-TNFα (adalmimumab, étanercept, certolizumab pegol et golimumab), un anti-IL12/23 (ustekinumab) et les anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab). On dispose également du tofacitinib (inhibiteurs de janus kinases).
Compte du recul d'environ 15 ans pour les anti-TNFα (AMM de l'étanercept datant de 2003) et de la démonstration d'une efficacité clinique sur l'atteinte périphérique et axiale et sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, les anti-TNFα doivent être privilégiés en 1ère intention.
Dans certains cas particulier, l'inhibiteur de la phosphodiestérase 4, l'aprémilast, peut être proposé.
En cas d'inefficacité ou intolérance à un premier médicament biologique, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2ème médicament biologique peut être envisagé.

Place du médicament
REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) est un traitement de 2ème intention du rhumatisme psoriasique, seul ou en association au méthotrexate dans les formes actives de la maladie et en cas d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication des traitements de fond.

Psoriasis en plaques
Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.
Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au méthotrexate, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie.
En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNFα (adalimumab, étanercept), anti-interleukines anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (rizankizumab, guselkumab et tildrakizumab). L'adalimumab (anti-TNFα) et l'ustekinumab (anti-IL12/23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La

place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiestérase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.
La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Place du médicament
REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, au traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
- 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.

Pour l'ensemble des indications, en l'absence de comparaison avec les autres médicaments biologiques, la place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Recommandations particulières

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

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 5 mg/kg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien à la formulation sous-cutanée de l'infliximab (REMSIMA).

Motif de l'examen	Extensions d'indications
Indications concernées	**<u>Maladie de Crohn</u> :** **REMSIMA 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).** **<u>Rectocolite hémorragique</u> :** **REMSIMA 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.** **<u>Spondylarthrite ankylosante</u> :** **REMSIMA 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.** **<u>Rhumatisme psoriasique</u> :** **REMSIMA est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les csDMARD[1] a été inadéquate. REMSIMA doit être administré :** **- en association avec le méthotrexate,** **- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.** **Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.** **<u>Psoriasis[2]</u> :** **REMSIMA 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.**
SMR	**MODERE dans l'indication de l'AMM pour la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.** **Pour le psoriasis en plaques :** **▪ MODERE uniquement chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :** **- 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.** **▪ INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.**
ASMR	**Compte tenu :** **- de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab par voie sous-cutanée (SC), en traitement d'entretien à la dose de 120 mg toutes les 2 semaines, par rapport à l'infliximab par voie intraveineuse (IV), à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, sur un paramètre pharmacocinétique (concentration résiduelle sérique pré-dose moyenne à la semaine 22) chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique,**

[1] csDMARD : « conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug »
[2] Il s'agit de l'indication de l'AMM, l'indication retenue pour la prise en charge est restreinte, cf. SMR.

	- **de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV sur un critère clinique dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde),** - **du profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à 54 semaines) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC,** **mais prenant en compte :** **- les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV,** **- de l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques,** **REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée n'apporte 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 la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques.**
ISP	**REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Conformément à son RCP, le traitement par REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) doit être instauré sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles REMSIMA est indiqué. Ce traitement doit être instauré après un traitement d'induction de 2 injections de REMSIMA 100 mg IV à 2 semaines d'intervalle.** **<u>Dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique :</u>** **REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée est un traitement de 2ème intention.** **<u>Dans le psoriasis</u> :** **Comme les autres médicaments systémiques biologiques, REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée doit être réservé au traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par :** - **un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine et** - **une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.** **Il n'a pas de place dans les autres situations.** **<u>Pour l'ensemble des indications</u>, en l'absence de comparaison avec les autres médicaments biologiques, la place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.**
Population cible	**<u>Maladie de Crohn</u> : au maximum 14 100 patients.** **<u>Rectocolite hémorragique</u> : 10 000 patients.** **<u>Spondylarthrite ankylosante</u> : environ 3 475 patients.** **<u>Rhumatisme psoriasique</u> : au maximum 12 000 patients** **<u>Psoriasis</u> : moins de 10 000**

Recommandations	◗ **Demande inhérente à la prise en charge** **Médicament d'exception** ◗ **Demande de données** **La Commission souhaite réévaluer REMSIMA 120 mg (infliximab) dans un délai maximal de 5 ans dans l'ensemble des indications, notamment à la lumière des résultats des études demandées par l'EMA et/ou incluses dans le programme de développement du laboratoire à savoir :** - **les études cliniques dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et la spondylarthrite ankylosante et,** - **l'étude observationnelle de tolérance à long terme dans l'ensemble des indications et,** - **les données de prescription.** ◗ **Autres recommandations** **Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'infliximab par voie SC (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1ère injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.** **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 5 mg/kg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien à la formulation sous-cutanée de l'infliximab (REMSIMA).**

01 CONTEXTE

REMSIMA 120 mg (infliximab), en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, est la première spécialité permettant l'administration de l'infliximab par voie sous-cutanée et en auto-injection par le patient. En effet, l'infliximab est 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 et ZESSLY, ses biosimilaires.
Contrairement à REMSIMA 100 mg IV qui est biosimilaire de REMICADE IV, **les spécialités REMSIMA 120 mg SC n'ont pas le statut de médicament biosimilaire.**

REMSIMA 120 mg (infliximab, anti-TNFα) a initialement obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 22/11/2019 uniquement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)[3] pour laquelle la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu était :
- important, en association, avec le méthotrexate (MTX), chez les patients adultes ayant une PR active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le MTX, a été inappropriée ;
- insuffisant chez les patients non traités auparavant par le MTX ni les autres DMARD.

Dans l'attente de l'octroi de l'AMM dans les autres indications en cours d'évaluation par l'EMA, la commission avait recommandé que cette spécialité soit prescrite uniquement dans la seule indication validée par l'AMM, à l'exclusion de toutes les autres pathologies pouvant recevoir de l'infliximab.
La Commission a souhaité réévaluer REMSIMA 120 mg (infliximab) dans la PR dans un délai de 5 ans, notamment à la lumière des données de tolérance à long terme et des données de prescription.

Le 24/07/2020, cette AMM a été étendue à 5 nouvelles indications : la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH), la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique (RP) et le psoriasis en plaques (PP). Le libellé exact de ces indications est précisé au Chapitre 03 Indications thérapeutiques.

Le laboratoire sollicite l'inscription de REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée (SC) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les nouvelles indications :

- **selon le libellé de l'AMM pour la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique,**

- **dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM pour le psoriasis en plaques : psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**
  - **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.**

Dans l'ensemble des indications de REMSIMA 120 mg SC concernées par la demande, le périmètre de remboursement sollicité est identique à celui de REMSIMA 100 mg IV, REMICADE et de ses autres biosimilaires. Dans son avis du 21/01/2015 relatif à REMSIMA 100 mg IV, la commission de la Transparence s'était prononcée pour un SMR important dans l'indication de l'AMM pour la maladie

[3] AMM du 22/11/2019 : 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 (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 (voir rubrique 5.1 du RCP)

de Crohn, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Dans le psoriasis en plaques, la Commission s'était prononcée pour un SMR :
- important chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
- insuffisant chez les patients ne répondant pas à ces critères.

La Commission avait demandé d'être destinataire des résultats d'une étude demandée par l'EMA, étude de phaseI/III, comparative, randomisée en double aveugle d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance de REMSIMA IV chez les patients atteints de la maladie de Crohn (résultats en cours d'évaluation).

02 INDICATIONS

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[4]), 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 DMARDs .

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1 du RCP).

Maladie de Crohn :
REMSIMA 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 :
REMSIMA 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.

Spondylarthrite ankylosante :
REMSIMA 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.

Rhumatisme psoriasique :
REMSIMA 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. REMSIMA doit être administré :
- En association avec le méthotrexate,
- Ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

[4] DMARD : « Disease Modiying Antirheumatic Drug ».

Psoriasis :
REMSIMA 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.

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 indiqué. 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 4.4 du RCP).

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

Posologie

Chez les adultes (≥ 18 ans)
[…]

Maladie de Crohn active, modérée à sévère
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 5 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. Si un patient ne répond pas après 2 doses de perfusions intraveineuses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles indiquent que le traitement sous infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.

Maladie de Crohn active fistulisée Remsima 120 mg administré en injection sous-cutanée 4 semaines après la dernière administration de deux perfusions intraveineuses d'infliximab 5 mg/kg administrées à 2 semaines d'intervalle. Si le patient ne répond pas après 6 doses (i.e. 2 perfusions intraveineuses et 4 injections sous-cutanées), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

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

Rectocolite hémorragique
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 5 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle. La dose recommandée pour la formulation souscutanée de Remsima est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, i.e. 2 perfusions intraveineuses et 4 injections sous-cutanées (voir rubrique 5.1). La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Spondylarthrite ankylosante
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 5 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (i.e. après 2 perfusions intraveineuses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Rhumatisme psoriasique
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 5 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle.

Psoriasis
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 5 mg/kg, administrées à 2 semaines d'intervalle. Si un patient ne répond pas après la semaine 14 (i.e. 2 perfusions intraveineuses et 5 injections sous-cutanées), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. […]

Passage vers la formulation sous-cutanée de Remsima et passage de la formulation sous-cutanée de Remsima pour toutes les indications
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.

Nous disposons de données insuffisantes concernant le passage des patients ayant reçu des perfusions intraveineuses d'infliximab supérieures à 3 mg/kg pour la polyarthrite rhumatoïde ou 5 mg/kg pour la maladie de Crohn 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. […] »

Voir le RCP pour les détails concernant la ré-administration, l'oubli de dose et l'utilisation dans des populations particulières.

04 BESOIN MEDICAL

Maladie de Crohn

Dans le traitement de la MC active chez les patients en échec d'un traitement conventionnel, le besoin médical est actuellement couvert par :
- en 2ème ligne de traitement par les anti-TNFα (infliximab, adalimumab)
- en 3ème ligne (échec à un anti-TNFα) par le vedolizumab (anti-intégrine) et l'ustekinumab (anti-IL12/23)

Par conséquent, les options thérapeutiques sont actuellement limitées. Aussi, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de la maladie de Crohn pour laquelle les traitements actuellement disponibles et les diverses stratégies de traitement mises en œuvre n'apportent pas de réponse satisfaisante.

Rectocolite hémorragique

Dans les formes modérées à sévères de RCH en échec des traitements conventionnels (aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs), le besoin médical est actuellement couvert :

- en 2ème ligne de traitement par les anti-TNFα (adalimumab, infliximab et golimumab) et le vedolizumab IV (anti-intégrine),
- en 3ème ligne de traitement, par le vedolizumab (anti-intégrine), le tofacitinib (anti-JAK par voie orale) et l'ustekinumab (anti-IL12/23).

La chirurgie est un traitement de dernier recours après échec du traitement médicamenteux.
Par conséquent, les options thérapeutiques sont actuellement limitées. Aussi, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

Spondylarthrite ankylosante

Dans le traitement de la SA active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement AINS, le besoin est actuellement couvert par les anti-TNFα. Le secukinumab et l'ixekizumab doivent être réservés après échec des anti-TNFα.
Par conséquent, les options thérapeutiques sont actuellement limitées. Aussi, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

Rhumatisme psoriasique

Dans le traitement du RP, en cas d'échec, des traitements de fond conventionnels (MTX, léflunomide et sulfasalazine), le besoin médical est actuellement couvert par les anti-TNFα (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) qui sont à privilégier en première intention, les inhibiteurs d'interleukines ustekinumab (anti-IL12/23) et les anti-IL17 secukinumab et ixekizumab, et le tofacitinib (anti-JAK). Pour rappel, lorsque les traitements biologiques ne sont pas envisagés, on dispose de l'aprémilast, traitement systémique appartenant à la classe des inhibiteurs de phosphodiestérase 4, administré par voie orale.
En conclusion, le besoin médical est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. 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.

Psoriasis en plaques

Dans le traitement des formes sévères du PP, en échec des traitements systémiques de 1ère ligne (MTX, rétinoïdes, ciclosporine, photothérapie), le besoin médical est actuellement couvert par de nombreuses alternatives appartenant à des classes pharmacothérapeutiques différentes administrées par voie SC ou IV dont certains apportent des quantités d'effet très importantes (anti-TNFα, anti-IL12 et 23, anti-récepteur de l'IL17, anti-IL23). On dispose également de l'aprémilast, un inhibiteur de phosphodiestérase 4 administré par voie orale. En l'absence de comparaison avec les autres thérapeutiques disponibles, la place de l'aprémilast dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

Malgré les nombreuses molécules disponibles, il persiste un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés compte tenu des phénomènes d'échappement, de contre-indications et d'intolérance.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Maladie de Crohn

Les comparateurs cliniquement pertinents du REMSIMA SC dans la MC (Tableau 2) sont les autres médicaments utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour le traitement de la MC 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.

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués dans la MC chez les adultes après échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde (2ème ligne)**
  - un anti-TNFα administré par voie IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA IV)
  - un anti-TNFα administré en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires).

- **Médicaments indiqués dans la MC chez les adultes après échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde et au moins un anti-TNFα (3ème ligne)**
  - un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin administré en IV : vedolizumab (ENTYVIO SC et IV),
  - un inhibiteur d'interleukine anti-IL12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA).

Rectocolite hémorragique

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans la RCH (Tableau 2) sont les autres médicaments utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour le traitement de la RCH 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.

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le traitement de la RCH chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel comprenant un corticoïde et un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué (2ème ligne)**
  - un anti-TNFα administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA IV),
  - deux anti-TNFα administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), golimumab (SIMPONI)

- **Médicaments indiqués pour le traitement de la RCH chez les adultes en cas d'échec du traitement conventionnel et du traitement anti-TNFα (3ème ligne)**
  - un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin administré en IV : vedolizumab (ENTYVIO SC et IV),
  - un inhibiteur de la janus kinase (anti-JAK) administré par voie orale : tofacitinib (XELJANZ)
  - un anti-IL12/23 (ustekinumab).

Spondylarthrite ankylosante

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans la SA (Tableau 3) sont les autres médicaments utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour le traitement de la SA sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :
- un anti-TNFα administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA IV)

- quatre anti-TNFα administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), étanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA) et golimumab (SIMPONI)
- deux anti-IL17 administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et secukinumab (COSENTYX).

Rhumatisme psoriasique

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans le RP (Tableau 4) sont les autres médicaments utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour le traitement de « RP actif et évolutif chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux DMARDs. »

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements du fond conventionnels non-biologiques (2ème ligne)**
  - quatre anti-TNFα administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), étanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA) et golimumab (SIMPONI)
  - un anti-IL12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
  - deux anti-IL17 administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et secukinumab (COSENTYX),
  - un anti-JAK administré par voie orale : tofacitinib (XELJANZ).

- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3ème ligne)**
  - un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

Psoriasis en plaques (PP)

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans le PP (Tableau 5) sont les autres médicaments utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
Parmi ces comparateurs on peut distinguer :
- un anti-TNFα administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA IV),
- trois anti-TNFα administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), étanercept (ENBREL et ses biosimilaires) et certolizumab pegol (CIMZIA),
- un anti IL12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
- deux anti-IL17 administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et secukinumab (COSENTYX),
- un anti-récepteur de l'IL17 administré en SC : brodalumab (KYNTHEUM),
- trois anti-IL23 administrés en SC : guselkumab (TREMFYA), et tildrakizumab (ILUMETRI) et risankizumab (SKYRIZI),
- un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

06.1 Médicaments

Maladie de Crohn

Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans la maladie de Crohn

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα (même classe pharmaco-thérapeutique que REMSIMA® SC)						
REMICADE (infliximab) *MSD France* *Et ses biosimilaires*	Oui	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. 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).	05/01/2000 (Traitement d'induction) 01/09/2004 (Traitement d'entretien) 03/10/2012 (Extension d'indication pour les formes modérées)	IMPORTANT en 2ème ligne de traitement dans les formes actives, modérées à sévères et dans les formes actives fistulisées	2000 : Remicade représente un bénéfice thérapeutique majeur dans le cadre d'indications limitées aux patients résistants à d'autres traitements de la MC active, grave ou fistulisée. 2004 : ASMR III par rapport à l'absence de traitement d'entretien. 2012 : pas de changement dans le niveau d'ASMR précédemment donné pour la MC	Oui
HUMIRA (adalimumab) *AbbVie* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.	24/10/2007 (Inscription formes sévères) 24/07/2013 (Extension d'indication Pour les formes modérées) 22/06/2016 (renouvellement de l'inscription	2016 : IMPORTANT en 2ème ligne de traitement dans les formes actives modérées à sévères	2007 : ASMR III en termes d'efficacité et par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle du traitement de la maladie de Crohn sévère et active de l'adulte, en seconde intention. 2013 : ASMR V par rapport au seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, en l'absence de données cliniques versus l'infliximab.	Oui

Immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin						
ENTYVIO IV (vedolizumab) *Takeda France SAS*	Non	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par Anti-TNFαα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	06/12/2017 (réévaluation)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement INSUFFISANT en 2ème ligne de traitement	ASMR V chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des Anti-TNFα.	Oui
ENTYVIO SC (vedolizumab) *Takeda France SAS*	Non	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par Anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	09/09/2020 (inscription)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement INSUFFISANT en 2ème ligne de traitement	ASMR V par rapport à ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) par voie IV dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en 3ème ligne de traitement, chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un Anti-TNFαα.	Non à ce jour
Anti-interleukines						
STELARA (ustekinumab) *Janssen-Cilag*	Non	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par Anti-TNFαα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.	08/03/2017 (extension d'indication)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un Anti-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements.	Oui

Rectocolite hémorragique

Tableau 2 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans la RCH

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα						
REMICADE (infliximab) *MSD France* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	07/05/2014 (réévaluation)	IMPORTANT en 2ème ligne de traitement	ASMR II chez les patients atteints de rectocolite hémorragique qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	Oui
HUMIRA (adalimumab) *AbbVie* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement de la RCH 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.	03/10/2012 (extension d'indication)	IMPORTANT en 2ème ligne de traitement	ASMR V dans la prise en charge de la RCH active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).	Oui
SIMPONI (golimumab) *MSD France*	Oui	Traitement de la RCH 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.	19/02/2014 (inscription)	IMPORTANT en 2ème ligne de traitement	ASMR V dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels.	Oui
Anti-intégrine						
ENTYVIO *(vedolizumab) Takeda France SAS*	Non	Traitement de la RCH modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	07/01/2015 (Inscription) 18/03/2020 (Réévaluation)	IMPORTANT en 2ème et 3ème ligne de traitement	07/01/2015 : ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα 18/03/2020 :	Oui

					ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2ème ligne (patients ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'Anti-TNFα).	
Inhibiteurs des Janus kinase						
XELJANZ (tofacitinib) *Pfizer*	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.	20/03/2019 (inscription)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement	Xeljanz apporte une amélioration du service médical rendu mineure **(ASMR IV)** chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) du traitement conventionnel et des anti-TNFα.	Oui
STELARA (ustekinumab) *Janssen-Cilag*	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab.	22/07/2020 (inscription)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement	ASMR V dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte, en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab.	Non à ce jour

Spondylarthrite ankylosante

Tableau 3 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans la spondylarthrite ankylosante

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα						
REMICADE (infliximab) *MSD France*	Oui	Traitement de la SA chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière	01/09/2004	IMPORTANT	Partage l'ASMR II d'Enbrel chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Et ses biosimilaires		adéquate à un traitement conventionnel.				
ENBREL (étanercept) *Pfizer* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement de la SA sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	25/02/2004 (extension d'indication) 26/06/2019 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT	2004 : ASMR II par rapport à la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
HUMIRA (adalimumab) *AbbVie* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement de la SA sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	18/10/2006 (extension d'indication) 22/06/2020 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT	Partage l'ASMR II des autres Anti-TNFα (étanercept et infliximab) dans la prise en charge clinique de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
CIMZIA (certolizumab pegol) *UCB Pharma SA*	Oui	Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	09/07/2014 (inscription)	IMPORTANT	ASMR V par rapport à Humira (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondylarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).	Oui
SIMPONI (golimumab) *MSD France*	Oui	Traitement de la SA active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.	01/02/2012	IMPORTANT	ASMR V par rapport aux autres Anti-TNFα dans la prise en charge des patients atteints de la spondylarthrite ankylosante.	Oui
Inhibiteurs d'interleukines						
COSENTYX (secukinumab) *Novartis Pharma*	Non	Traitement de la SA active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel	22/06/2016 (extension d'indication)	IMPORTANT	ASMR V par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.	Oui

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
TALTZ (ixekizumab) *Lilly France*	Non	Traitement de la SA active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.	16/09/2020 (extension d'indication)	IMPORTANT (phase contradictoire)	ASMR V par rapport aux anti-TNF, chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS au même titre que COSENTYX (sécukinumab).	Non à ce jour

Rhumatisme psoriasique

Tableau 4 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans le RP

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα						
REMICADE (infliximab) *MSD France* *Et ses biosimilaires*	Oui	En association avec le méthotrexate, dans : le traitement du RP actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux DMARDs.	26/04/2006 (extension d'indication)	IMPORTANT	Partage l'ASMR II des autres Anti-TNFα, chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.	Oui
ENBREL (étanercept) *Pfizer* Et ses biosimilaires	Oui	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.	29/10/2003 (extension d'indication) 26/06/2019 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT	ASMR II par rapport au méthotrexate chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit.	Oui
HUMIRA (adalimumab) *AbbVie*	Oui	Traitement du RP actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.	02/11/2005 (extension d'indication) 22/06/2016	IMPORTANT	2005 : Partage l'ASMR II d'ENBREL chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique actif et évolutif dont la réponse à un	Oui

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Et ses biosimilaires			(renouvellement de l'inscription		traitement de fond antérieur a été inadéquate.	
CIMZIA (certolizumab pegol) *UCB Pharma SA*	Oui	En association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. En monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.	01/10/2014 (extension d'indication) 18/11/2015 (réévaluation du SMR) 22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	2015 et 2016 : IMPORTANT	2014 : ASMR V par rapport aux autres Anti-TNFα dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).	Oui
SIMPONI (golimumab) *MSD France*	Oui	Traitement du RP actif et évolutif, seul ou en association au MTX, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.	01/02/2012 (extension d'indication)	IMPORTANT	ASMR V par rapport aux autres anti-TN.	Oui
Inhibiteurs d'interleukines						
STELARA (ustekinumab) *Janssen-Cilag*	Non	Traitement du RP actif chez l'adulte, seul ou en association au MTX, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014 (extension d'indication)	MODERE	ASMR V seul ou en association au méthotrexate, par rapport aux Anti-TNFα-α.	Oui
COSENTYX (secukinumab) *Novartis Pharma SAS*	Non	Traitement du RP actif chez l'adulte, seul ou en association au MTX, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate.	22/06/2016 (extension d'indication)	MODERE	ASMR V, seul ou en association au MTX, par rapport aux Anti-TNFα (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (Stelara).	Oui
TALTZ (ixékizumab) *Lilly France*	Non	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	04/04/2018 (extension d'indication)	MODERE	ASMR V en l'absence de donnée comparative *versus* les autres médicaments biologiques disponibles.	Oui

Inhibiteurs de Janus kinase						
XELJANZ (tofacitinib) *Pfizer*	Non	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.	20/03/2019	MODERE	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
Inhibiteurs de Phosphodiestérase type 4						
OTEZLA (apremilast) *Celgene*	Non	Traitement du RP actif, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	Evaluation en cours	Evaluation en cours	Evaluation en cours	Non

Psoriasis en plaques

Tableau 5 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA SC dans le RP

Spécialité (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα						
REMICADE (infliximab) *MSD France* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006	IMPORTANT Chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	Partage l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
ENBREL (étanercept) *Pfizer* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	02/03/2005 (extension d'indication) 26/06/2019 (Renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX,	2005 : ASMR III dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.	Oui

				ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT Dans les autres situations clinques		
HUMIRA (adalimumab) *AbbVie* *Et ses biosimilaires*	Oui	Traitement du PP, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.	28/05/2008 (extension d'indication) 25/09/2014 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT Dans les autres situations clinques	2008 : Humira n'apporte pas, en termes d'efficacité, d'amélioration du service médical rendu **(ASMR V)** par rapport aux autres Anti-TNFα (Remicade et Enbrel).	Oui
CIMZIA (certolizumab pegol) *UCB Pharma SA*	Oui	Traitement du PP de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	06/02/2019 (extension d'indication)	IMPORTANT Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT Dans les autres situations clinques	ASMR V par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNFα et anti-interleukines).	Oui

Anti-interleukines						
STELARA (ustekinumab) *Janssen-Cilag*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	13/05/2009 (inscription) 22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	IMPORTANT Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT Dans les autres situations clinques	2009 : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à Enbrel.	Oui
COSENTYX (secukinumab) *Novartis Pharma SAS*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016	idem	ASMR IV par rapport à Stelara.	Oui
TALTZ (ixekizumab) *Lilly France*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016	idem	ASMR par rapport à Cosentyx.	Oui
KYNTHEUM (brodalumab) *Léo Pharma*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018	idem	ASMR V par rapport à Cosentyx et Taltz.	Oui
TREMFYA (guselkumab) *Janssen-Cilag*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/03/2020	idem	ASMR IV par rapport à Cosentyx	Oui
ILUMETRI (tildrakizumab) *N.V. Organon*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/06/2020	**idem**	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements	Oui

					parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	
SKYRIZI *(risankizumab)* *Abbvie*	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	06/11/2019	idem	ASMR V par rapport à Cosentyx chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - 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.	Oui
Inhibiteurs de la Phosphodiestérase type 4						
OTEZLA (apremilast) *Celgene*	Non	Traitement du PP, chronique, modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	**MODERE**	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

SKILARENCE (diméthyle fumarate) indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de PP modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ne peut être considéré comme comparateur pertinent dans la mesure où le SMR a été jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 17/07/2019)

06.2 Comparateurs non médicamenteux

MC et RCH : la chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif peut être nécessaire.

PP : photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants), photothérapie UVB.

Conclusion

Pour l'ensemble des indications, les comparateurs cliniquement pertinents de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) sont les médicaments cités dans les tableaux ci-dessus.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/ En cours Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication)
Allemagne	Oui	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication)
Pays-Bas	Oui	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication)
Belgique	Evaluation en cours	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication)
Espagne	Evaluation en cours	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication
Italie	Evaluation en cours	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication)
États Unis	Non, pas encore autorisée	-
Irlande	Evaluation en cours	Toutes les indications de l'AMM (AMM initiale + Extensions d'indication)

REMSIMA 120 mg SC ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans les extensions d'indication à la MC, à la RCH, à la SA, au RP et au PP repose sur une étude clinique de phase I (étude CT-P13 1.6) réalisée chez des patients atteints de MC active ou de RCH active n'ayant pas répondu de façon adéquate aux thérapies conventionnelles. Cette étude a évalué plusieurs doses d'infliximab par voie SC (120 mg, 180 mg et 240 mg) en comparaison à l'infliximab 5 mg/kg administré par voie IV.

Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, en groupes parallèles en 2 parties :

- **Partie 1 :** réalisée chez des patients atteints de MC avec pour objectif de déterminer la dose optimale de d'infliximab SC pour le traitement des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI), en se basant sur l'analyse pharmacocinétique.
- **Partie 2 :** réalisée chez des patients atteints de MC et RCH avec pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'infliximab SC (120 mg et 240 mg) par rapport à l'infliximab IV 5 mg/kg sur un critère de jugement pharmacocinétique, la concentration sérique résiduelle pré-dose à la semaine 22.

Seuls les résultats de la partie 2 ayant testé la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV seront présentés.

Le laboratoire a également déposé deux autres études de phase I (études 1.5 et 1.9) qui ne seront pas décrites dans la mesure où elles ont été réalisées chez des sujets sains.

À la suite des consultations scientifiques menées avant la soumission de la demande d'extension, il a été convenu avec le CHMP que si une exposition similaire et des niveaux non-inférieurs de concentration sérique résiduelle pré-dose étaient démontrés entre les formulations SC et IV dans les MICI lors d'une étude pharmacocinétique à doses multiples (étude 1.6), ces données permettraient de déterminer le dosage optimal dans les deux indications. Par la suite, l'extrapolation de l'équivalence thérapeutique démontrée dans la polyarthrite rhumatoïde à toutes les autres indications d'infliximab a été acceptée (Consultation scientifique EMEA/H/SA/3220/1/2015/III, 21 avril 2016).

Choix de la dose optimale :

Le schéma posologique optimal d'infliximab SC pour les patients atteints de MICI a été choisi sur la base des résultats cliniques de l'étude CT-P13 1.6 (partie 1), conçue pour déterminer la dose optimale d'infliximab SC, et des résultats de la modélisation PK/PD comparant différents schémas posologiques d'infliximab SC *versus* infliximab IV.

Selon l'étude 1.6 (partie 1), tous les groupes SC étaient au-dessus du niveau de concentration sérique cible de 5 µg/ml (déterminé comme étant le niveau minimum nécessaire pour assurer l'efficacité) et les estimations de l'AUC_T étaient étroitement alignées au schéma thérapeutique approuvé d'infliximab IV dans certains intervalles de poids pour les trois groupes SC (poids corporel de 50 kg à 80 kg pour le groupes SC 120 mg, poids corporel de 60 de kg à 110 kg pour le groupes SC 180 mg et poids corporel de 80 kg à 130 kg en SC 240 mg toutes les 2 semaines).

Ainsi, un schéma posologique optimal de REMSIMA SC de 120 mg toutes les 2 semaines pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 80 kg et 240 mg toutes les 2 semaines pour les patients avec un poids corporel supérieur ou égal à 80 kg, a été confirmé par la revue du comité de surveillance et de suivi des données et considéré dans l'étude de non-infériorité (étude 1.6, Partie 2).

Il convient de noter que dans l'AMM, la posologie retenue ne dépend pas du poids, elle est de 120 mg pour tous les patients. Il est cependant précisé que certains patients pourront répondre mieux à une dose de 240 mg.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 1.6

Référence	Etude CT-P13 1.6 Partie 2 Versus infliximab IV
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02883452
Objectif principal de l'étude	• ***Objectif principal :*** Démontrer la non-infériorité de l'infliximab en SC par rapport à l'infliximab en IV en termes de PK, comme mesuré par la concentration résiduelle pré-dose à la 22ème semaine (niveau pré-dose à la semaine 22). • ***Objectifs secondaires :*** - Évaluer l'efficacité, la PK, la PD, et le profil de tolérance de l'infliximab en SC comparé à l'infliximab en IV (Au cours des 30 premières semaines). - Évaluer l'efficacité, la PK, la PD, et le profil de tolérance de l'infliximab en SC jusqu'à la 54ème semaine.
Type de l'étude	Etude ouverte, randomisée, multicentrique en groupes parallèles chez les patients atteints de MC active ou de RCH active dont une première partie ouverte de recherche de dose et une 2ème partie ouverte de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Durée de 62 semaines, incluant le recrutement (jusqu'à 6 semaines) et la dernière dose à 54 semaines, plus les 2 semaines sans prise de traitement, avant la visite de fin d'étude. - Date de début de l'étude : 07 mai 2018, premier patient inclus. - Date d'achèvement de l'étude : date correspondant à la 30ème semaine de visite pour chaque patient (01 avril 2019 est la date de la dernière visite de la 30ème semaine du patient). Réalisée dans 62 centres réparties dans 16 pays (13 pays européens ayant inclus 113 patients).
Principaux critères d'inclusion	▪ Age ≥ 18 à 75 ans ▪ MC active ou une RCH active diagnostiquée depuis au moins 3 mois avant la première administration du traitement (Jour 0). ○ **MC :** - **MC modérée** avec un score CDAI entre 220 et 450 points. - **échec ou intolérance** au traitement malgré une thérapie complète et adéquate aux corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. ○ **RCH :** - **RCH active modérée à sévère** définie par un score Mayo total entre 6 et 12 points et un sous-score endoscopique ≥2 à l'inclusion. - **échec ou intolérance** à une thérapie conventionnelle par corticostéroïde seul ou en association avec 6-MP ou AZA et médicaments contenants 5-ASA.
Principaux critères de non-inclusion	▪ Antécédent de traitement par un agent biologique pour la MC ou la RCH et/ou un traitement par un anti-TNFα pour une autre maladie. ▪ Antécédent d'allergie à un ou plusieurs excipients d'infliximab ou à toute autre protéine humaine et/ou murine ou patient présentant une hypersensibilité aux produits à base d'immunoglobulines. ▪ Antécédent d'infection chronique.
Schéma de l'étude	Période de traitement (dosage de la semaine 0 à la semaine 54) qui comprend : - Phase d'induction : de la semaine 0 à la semaine 6 - Phase d'entretien : de la semaine 6 à la semaine 54. Tous les patients qui poursuivaient l'étude à la semaine 30 dans le groupe de traitement IV 5 mg/kg sont passés à 120 ou 240 mg d'infliximab SC en fonction de leur poids corporel à la semaine 30. - Visite de fin d'étude 2 semaines après la réception de la dernière dose. Pour les patients ayant interrompu prématurément leur traitement avant de passer à l'infliximab SC à la semaine 30 dans le groupe de traitement IV 5 mg/kg ou avant la randomisation à la semaine 6 dans le groupe de traitement SC 120/240 mg, 8 semaines après avoir reçu la dernière dose d'infliximab IV.
Traitements étudiés	▪ Semaine 0 et 2 : tous les patients participant à l'étude ont reçu une perfusion IV de 2 heures d'infliximab.

	▪ À la semaine 6, les patients ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir : - **infliximab 120/240 mg en SC** (en fonction du poids corporel du patient < 80 kg ou ≥ 80 kg) toutes les 2 semaines → S22 - **infliximab 5 mg/kg en IV** toutes les 8 semaines → S54 puis à S30 : infliximab SC 12/240 mg en SC en fonction du poids corporel **<u>Traitements concomitants</u>** - Immunomodulateurs (comme AZA, 6-MP, ou MTX) maintenus à dose stable. - Corticostéroïdes par voie orale à la dose équivalente de 20 mg/jour de prednisone ou moins si le patient avait reçu une dose stable pendant au moins 2 semaines avant la 1ère administration du médicament à l'étude. - Budésonide par voie orale à la dose de 6 mg/jour ou moins si le patient a reçu une dose stable pendant au moins 4 semaines avant la 1ère administration du médicament à l'étude. - 5-aminosalicylates (5-ASA) (5-ASA par voie orale pour RCH) maintenu à dose stable.
Critère de jugement principal	**Critère pharmacocinétique :** $C_{trough,\ semaine\ 22}$: concentration sérique résiduelle pré-dose moyenne à la semaine 22 (non-infériorité *versus* infliximab IV).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (à visée exploratoire) **:** • <u>Critères d'efficacité :</u> **<u>Patients avec MC active :</u>** - **Réponse CDAI-70** à la semaine 30 et la semaine 54 - **Réponse CDAI-100** à la semaine 30 et la semaine 54 - **Rémission clinique**, définie comme un score CDAI absolu de moins de 150 points - **Réponse endoscopique**, mesurée par le score SES-CD à la semaine 30 et la semaine 54 (évaluée à un niveau local ou central*) - **Rémission endoscopique** (score SES-CD ≤ 2 points) à la semaine 30 et la semaine 54 (évaluée à un niveau local ou central*) - Score moyen de **SIBDQ**[5] à la semaine 30 et la semaine 54. **<u>Patients avec RCH active :</u>** - **Réponse clinique**, définie comme une baisse du **score Mayo total**[6] ≥ 3 points et au moins 30 %, associée à une baisse du sous-score des saignements rectaux ≥ 1 point ou un sous-score absolu des saignements rectaux de 0 ou 1 à la semaine 30 et la semaine 54 (évaluée à un niveau local ou central*) - **Réponse clinique**, définie comme une baisse du **score Mayo partiel** par rapport à la valeur initiale ≥ 2 points, associée à une baisse du sous-score des saignements rectaux ≥ 1 point ou un sous-score des saignements rectaux de 0 ou 1 à la semaine 30 et la semaine 54. - **Rémission clinique**, définie comme un **score Mayo total ≤ 2** avec **aucun sous-score individuel > 1** ou **un score Mayo partiel ≤ 1 point** à la semaine 30 et la semaine 54. - **Cicatrisation muqueuse**, définie comme un sous-score endoscopique du score de Mayo de 0 ou 1 aux semaines 30 et 54 - Score moyen de **SIBDQ** aux semaines 30 et 54. • <u>Critères PK :</u> ASC_T, $C_{max,ss}$, $T_{max,ss}$, $T_{1/2}$, VS, CLss CLss/F, et $DNC_{max,ss}$ de la semaine 22 à la semaine 30 et C_{trough} jusqu'à la semaine 54. • <u>Critères PD</u> : évalués jusqu'à la semaine 54 : CF et CRP.
Taille de l'échantillon	Dans le calcul de la taille de l'échantillon, une marge de non-infériorité de 80 %, un niveau alpha unilatéral de 5 %, un rapport moyen géométrique de Ctrough à la

[5] **SIBDQ** (*Inflammatory Bawel Disease Questionnaire*) : Score de qualité de vie comportant 4 domaines : symptômes digestifs (3 items), symptômes systémiques (2 items), troubles émotionnels (3 items), fonction sociale (2 items). Le score est coté de 10 à 70, un score élevé traduisant une meilleure qualité de vie.

[6] **Score Mayo d'activité de la RCH** : il prend en compte : -Fréquence des selles - 0 (normal) à 3 (1 = 1-2, 2 = 3-4, 3 = 5 ou plus) -Saignement rectal - 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur) -Recto-sigmoïdoscopie - 0 (normal) à 3 (anomalies sévères) -Appréciation globale par le médecin - 0 (normal) à 3 (maladie sévère) Le score total varie donc de 0 à 12. La rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo ≤ 2 points. Activité faible : score Mayo 3-5 points, Activité modérée : 6-10 points, Activité sévère : 11-12 points

	semaine 22 entre infliximab SC et infliximab IV attendu de 1,3 et un CV de 100 % ont été supposés. Compte tenu d'un taux d'abandon de 20 %, un total de 130 patients (65 patients chacun dans les bras de traitement SC 120/240 mg et IV 5 mg/kg) a été nécessaires. Un total of 136 patients étaient recrutés et 131 patients étaient randomisés (53 patients avec MC et 78 patients avec RCH).
Méthode d'analyse des résultats	Analyses PK : Les données individuelles sur la concentration sérique en fonction du temps réel ont été utilisées pour calculer les paramètres PK de l'infliximab. En raison de la rareté des points d'échantillonnage PK, un modèle PK de population a été utilisé pour estimer les paramètres PK de chaque patient (sauf pour $C_{trough,\ semaine\ 22}$) par un modèle PK non linéaire à effets mixtes. Le critère de jugement principal, $C_{trough,\ semaine\ 22}$ (niveau pré-dose à la semaine 22) a été analysé à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement comme effet fixe chez les patients ayant reçu toutes les doses (complètes) du traitement jusqu'à la semaine 22 (avant la semaine 22) pour la population PK. Les estimations ponctuelles (moyennes géométriques des moindres carrés [écart-types] et rapport des moyennes géométriques des écart-types) ont été calculées par rétro-transformation des moyennes écart-types des valeurs naturelles transformées en logarithme de $C_{trough,\ semaine\ 22}$ et différence des moyennes écart-types. Un IC bilatéral de 90 % des moyennes géométriques des écart-types a également été produit. **La non-infériorité de l'infliximab 120 mg SC par rapport à l'infliximab IV pouvait être conclue si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % ($IC_{90\%}$) pour le rapport des moyennes géométriques des écart-types était supérieure à 80 %.** Analyses d'efficacité : Analyse descriptive. Analyses PD : Résultats non présentés ci-après.

Abréviations des critères pharmacocinétiques : ASC_T = aire sous la courbe concentration-temps ; Cmax,ss = Concentration sérique maximale observée après l'administration de la dose; DNCmax,ss = (*Dose Normalized peak exposure at steady state*) Exposition maximale normalisée en fonction de la dose à l'état d'équilibre ; Tmax,ss = Délai d'obtention de la de la concentration sérique maximale observée (Time of observed maximum serum concentration) ; T1/2 = Demi-vie finale; MRT = (*Mean Residence Time*) Durée moyenne de séjour; CLss = Clairance après dosage IV ; CL/Fss = Clairance apparente après dosage SC.

Résultats :

Effectifs

Un total de 136 patients atteints de MC ou RCH a été inclus dans l'étude et a reçu des doses d'induction d'infliximab en perfusion IV aux semaines 0 et 2.

Cinq patients ont arrêté prématurément l'étude avant la randomisation à la semaine 6. Au total, 131 patients ont été randomisés en 2 groupes (1:1) : infliximab 120 mg/240 mg SC (n=66) et infliximab 5 mg/kg IV (n = 65) (Figure 1).

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude à la semaine 54 a été 81,8 % et 75,4 % respectivement dans les groupes infliximab SC 120/240 mg et IV 5 mg/kg.
Les motifs d'arrêt les plus fréquemment rapportés pendant la phase d'entretien jusqu'à la semaine 54 étaient le développement des signes de progression de la maladie et la décision de l'investigateur (4 patients [6,1 %] chacun) dans le groupe de traitement SC 120/240 mg, et le développement des signes de progression de la maladie et le retrait du consentement (5 patients [7,7 %] chacun) dans le groupe de traitement IV 5 mg/kg.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 7)

Tableau 7 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 1.6 Partie 2

		SC 120/240 mg (n = 66)	IV 5 mg/kg (n = 65)	Total (n = 131)
Caractéristiques démographiques (Population randomisée)				
Age, années	Moyenne Écart-type	37,8 15,13	39,40 14,02	38,60 14,55
Genre, n (%)	Homme Femme	36 (54,5) 30 (45,5)	35 (53,8) 30 (46,2)	71 (54,2) 60 (45,8)
Poids, kg	Moyenne Écart-type	69,43 14,50	72,03 16,91	70,72 15,74
Caractéristiques de la maladie (Population d'efficacité)				
Score CDAI pour MC	Moyenne (écart-type)	296,38 (59,21)	294,75 (59,89)	-
Score Mayo Total **Pour RCH** **Locale** **Centrale**	Moyenne (écart-type)	 7,9 (1,41) 7,9 (1,60)	 8,3 (1,34) 8,2 (1,66)	-
Facteurs de stratification à la semaine 6 de randomisation, n (%)				
Utilisation de AZA/6-MP/MTX	Utilisé Non utilisé	29 (43,9) 37 (56,1)	29 (44,6) 36 (55,4)	58 (44,3) 73 (55,7)
Maladie	MC RCH	28 (42,4) 38 (57,6)	25 (38,5) 40 (61,5)	53 (40,5) 78 (59,5)
Réponse Clinique à la semaine 6*	Répondeur Non- répondeur	49 (74,2) 17 (25,8)	52 (80,0) 13 (20,0)	101 (77,1) 30 (22,9)
Poids corporel à la semaine 6	< 80 kg ≥ 80kg	48 (72,7) 18 (27,3)	45 (69,2) 20 (30,8)	93 (71,0) 38 (29,0)

* A l'issue de la phase d'induction par 2 injections IV d'infliximab

Critères de jugement principal de pharmacocinétique

Parmi les 127 patients de la population PK de l'étude 1.6 Partie 2 (63 et 64 patients dans les groupes de traitement infliximab SC 120/240 mg et infliximab IV 5 mg/kg respectivement), un total de 116 patients (59 et 57 patients dans les groupes de traitement SC 120/240 mg et IV 5 mg/kg respectivement) a été inclus dans les analyses PK primaires.

Les courbes d'évolution des concentrations sériques résiduelles pré-doses moyennes au cours du temps sont présentées dans la Figure 1.

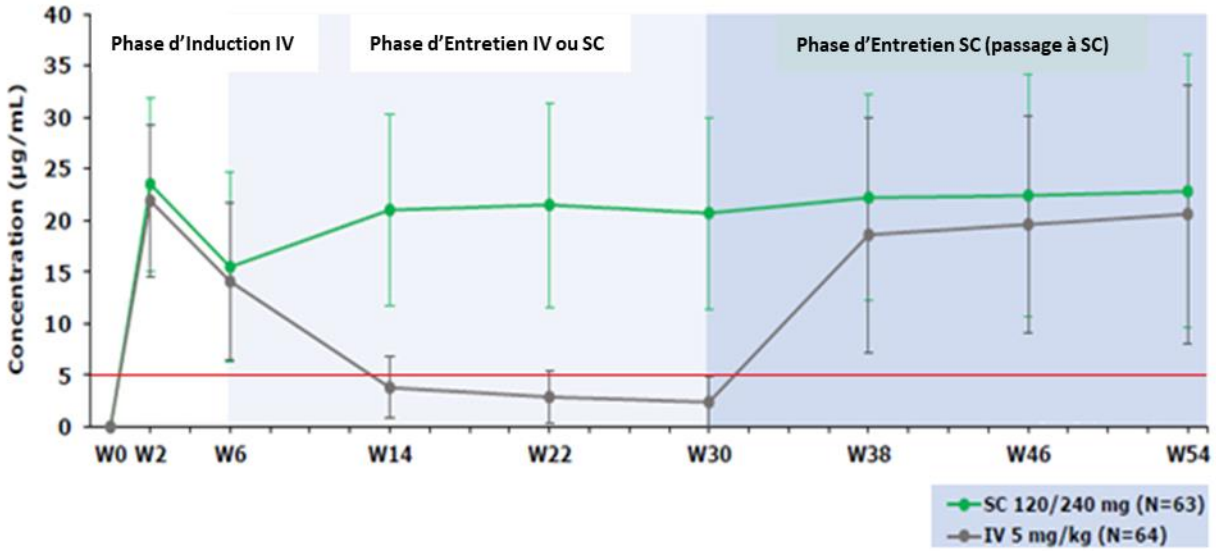

Figure 1 : Concentration sérique résiduelle pré-dose moyenne chez les patients recevant l'infliximab SC 120/240 mg et infliximab 5 mg/kg IV jusqu'à la semaine 54 dans l'étude 1.6 Partie 2 (population PK). Les patients du groupe infliximab IV 5 mg/kg ont reçu l'infliximab SC 120/240 mg à partir de la semaine 30.

Les concentrations sériques résiduelles pré-doses moyennes à la semaine 22 ont été de 21,45 (± 9,86) µg/ml dans le groupe infliximab 120/240 mg SC et de 2,93 (± 2,60) dans le groupe infliximab 5 mg/kg IV avec une moyenne géométrique des moindres carrés de 20,9844 µg/ml dans le groupe infliximab 120/240 mg SC et de 1,8181 µg/ml dans le groupe infliximab 5 mg/kg IV et un $IC_{90\%}$ du ratio des moyennes géométriques des moindres carrés = [786,37 % ; 1694,00 %].
La borne inférieure de l'$IC_{90\%}$ du ratio étant > 80 % (seuil de non-infériorité prédéfini), il peut être conclu à la non-infériorité de l'infliximab 120/240 mg SC par rapport à l'infliximab 5 mg/kg IV.

◗ Critères de jugement secondaires d'efficacité (exploratoires)

En l'absence d'analyse statistique de ces données, ces résultats sont considérés comme exploratoires.

➢ Patients atteints de MC active

Un total de 53 patients atteints de MC active a été inclus dans les analyses de l'efficacité. Les résultats descriptifs des critères de jugement secondaires d'efficacité sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résultats descriptifs sur les critères de jugement d'efficacité de l'étude 1.6 Partie 2 chez les patients atteints de MC (exploratoires)

		Population efficacité MC Totale (n = 53)	
		Infliximab SC 120/240 mg (n = 28)	Infliximab IV 5 mg/kg (n = 25)
Variation moyenne du score CDAI par rapport à l'inclusion, moyenne (écart-type)			
Semaine 30		-195,74 (100,67)	-187,09 (93,86)
Semaine 54		-210,0 (104,69)	-210,96 (78,38)
Proportion de patients atteignant une réponse clinique CDAI-70, n (%)			
Semaine 30		19 (67,9)	17 (68,0)
Semaine 54		20 (71,4)	17 (68,0)
Proportion de patients atteignant une réponse clinique CDAI-100, n (%)			
Semaine 30		19 (67,9)	16 (64,0)
Semaine 54		18 (64,3)	16 (64,0)
Proportion de patients atteignant une rémission clinique CDAI, n (%)			
Semaine 30		18 (64,3)	14 (56,0)
Semaine 54		16 (57,1)	14 (56,0)
Variation par rapport à l'inclusion du score global du SES-CD, moyenne (écart-type)			
Semaine 22	Locale ajustée * Centrale	-8,79 (9,63) -8,87 (7,58)	-5,18 (4,62) -4,43 (4,75)
Semaine 54	Locale ajustée * Centrale	-11,88 (10,84) -10,15 (8,75)	-9,33 (5,86) -6,40 (4,90)
Proportion de patients atteignant une réponse endoscopique selon le score SES-CD, n (%)			
Semaine 22	Locale ajustée* Centrale	13/18 (72,2) 11/14 (78,6)	6/11 (54,5) 3/7 (42,9)
Semaine 54	Locale ajustée* Centrale	15/16 (93,8) 9/12 (75,0)	11/12 (91,7) 8/10 (80,0)

- **Patients atteints de RCH**

Un total de 77 patients atteints de RCH active a été inclus dans les analyses d'efficacité. Les résultats descriptifs des critères de jugement secondaires d'efficacité jusqu'à la semaine sont résumés dans le
Tableau 9.

Tableau 9 : Résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité de l'étude 1.6 chez les patients atteints de RCH (exploratoires)

		Population efficacité RCH totale (n = 77)	
		Infliximab SC 120/240 mg (n = 38)	Infliximab IV 5 mg/kg (n = 39)
Variation par rapport à l'inclusion du score de Mayo total, moyenne (écart-type)			
Semaine 22	Local Central	-5,3 (2,02) -4,8 (2,53)	-4,4 (2,85) -3,9 (2,80)
Semaine 54	Local Central	-6,0 (1,90) -5,5 (1,91)	-6,2 (2,88) -5,7 (2,83)
Variation par rapport à l'inclusion du score de Mayo partiel, moyenne (écart-type)			
Semaine 30		-4,1 (1,78)	-3,9 (2,06)
Semaine 54		-4,5 (1,27)	-4,7 (2,22)
Proportion de patients atteignant une réponse clinique selon le score de Mayo total, n (%)			
Semaine 22	Local Central	30 (78,90) 24 (63,20)	21 (53,80) 17 (43,60)
Semaine 54	Local Central	27 (71,1) 24 (63,2)	27 (69,2) 24 (61,5)
Proportion de patients atteignant une réponse clinique selon le score de Mayo partiel, n (%)			
Semaine 30		33 (86,80)	29 (74,40)
Semaine 54		31 (81,60)	28 (71,80)
Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon le score de Mayo total, n (%)			
Semaine 22	Local Central	20 (52,60) 17 (44,70)	10 (25,60) 10 (25,60)
Semaine 54	Local Central	21 (55,30) 20 (52,60)	21 (53,80) 19 (48,70)
Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon le score de Mayo partiel, n (%)			
Semaine 30		26 (68,40)	21 (53,80)
Semaine 54		26 (68,40)	24 (61,50)
Proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse, n (%)			
Semaine 22	Local Central	23 (60,50) 18 (47,40)	18 (47,40) 12 (30,80)
Semaine 54	Local Central	24 (63,20) 21 (55,30)	25 (64,10) 22 (56,40)

08.2 Qualité de vie

Les résultats en termes de qualité de vie des patients évaluée par le score SIBDQ[5] dans l'étude 1.6 sont purement descriptifs et doivent considérés comme exploratoires.

Patients atteints de MC active :
A la semaine 30, le score SIBDQ moyen a été de 53,60 (± 9,35) dans le groupe infliximab SC 120/240 mg soit une variation de 16,00 (± 13,80) par rapport à l'inclusion.
Dans le groupe infliximab IV 5 mg/kg, ce score a été de 53,40 (± 12,07) à la semaine 30 soit une variation de 15,30 (± 13,16) par rapport à l'inclusion.

Patients atteints de RCH active :
A la semaine 30, le score SIBDQ moyen a été de 54,40 (± 9,19) dans le groupe infliximab SC 120/240 mg soit une variation de 15,20 (± 11,70) par rapport à l'inclusion.
Dans le groupe infliximab IV 5 mg/kg, ce score a été de 49,70 (± 12,04) à la semaine 30 soit une variation de 15,00 (± 13,68) par rapport à l'inclusion

08.3 Autres données

Etude recherche de dose : Partie 1 de l'étude CT-P13 1.6
L'objectif principal de cette étude était de déterminer la dose optimale d'infliximab SC au cours des 30 premières semaines, mesurée par l'aire sous la courbe concentration-temps (ASCτ) à l'état d'équilibre entre la semaine 22 et la semaine 30.
L'étude était ouverte, randomisée, en groupe parallèles, d'une durée de 65 semaines (3 semaines d'inclusion, traitement jusqu'à la semaine 54 puis suivi de 8 semaines). Les patients inclus était atteint de MC active modérée, en échec ou intolérants au traitement conventionnel.

Traitements étudiés :
Tous les patients participant à l'étude ont d'abord reçu une perfusion IV de 2 heures d'infliximab à la semaine 0 et 2.
À la semaine 6, les patients ont été randomisés selon un schéma (1:1:1:1) à 1 des 4 groupes de traitement et traités jusqu'à S54 :

- **Groupe infliximab en IV à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (groupe 1)**
- **3 groupes infliximab en SC aux doses de 120 mg (groupe 2), 180 mg (groupe 3) et 240 mg (groupe 4) toutes les 2 semaines**

Après la semaine 30 (fin de la période d'évaluation), la dose initialement assignée pouvait être ajustée de 120 mg en SC (groupe 2) à 180 mg en SC (groupe 3) et à 240 mg en (groupe 4) après la semaine 30. D'autres doses optimales ont été administrées en SC jusqu'à la semaine 54.

Critères de jugement :
Le critère de jugement principal était la moyenne (CV%) de ASCτ évaluée à l'état d'équilibre entre la semaine 22 et la semaine 30 :
- ASCτ (SC) : aire sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre entre l'intervalle de dosage IV réel (14 jours), calculée selon la règle trapézoïdale linéaire.
- ASCτ (IV) : aire sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre entre l'intervalle de dosage IV réel (56 jours), calculée selon la règle trapézoïdale linéaire.

La mesure des concentrations sériques moyennes résiduelles étaient un critère de jugement secondaire.
Il s'agit de données descriptives.

Résultats :

Répartition des patients et arrêt du traitement

Un total de 45 patients a été inclus dans l'étude et traité lors de la période de la recherche de dose Un seul patient s'est retiré prématurément de l'étude en raison du retrait de son consentement 2 semaines après le début de l'étude.
Par conséquent, 44 patients ont été randomisés à la semaine 6. Sur lesquels, 30 (68,2 %) patients ont complété l'étude et 14 (31,8 %) patients ont terminé prématurément l'étude lors de la période d'entretien.

◗ Caractéristiques des patients inclus

Les patients inclus présentaient une MC active modérée avec un score CDAI entre 220 et 450 points. A l'inclusion, 54,5 % étaient sous traitement par AZA, 6-MP ou MTX.
Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques étaient généralement **similaires entre les groupes de traitements** et **correspondaient à celles des patients atteints de MC active nécessitant une thérapie anti-TNF** (se référer à l'annexe C-3).

◗ Evaluation des concentrations sériques moyennes résiduelles (Partie 1, population PK)

Pendant la période d'évaluation de la semaine 22 à la semaine 30, les ASCτ (CV%) ont été de :
- groupe IV (n = 11) : 20 825 679,963 (40,489) h.ng/ml
- groupe SC 120 mg (n = 5) : 78 21 587,111 (39,690) h.ng/ml
- groupe SC 180 mg (n = 12) : 12 609 504,125 (40,544) h.ng/ml
- SC 240 mg (n = 6) : 93 77 712,620 (ND) h.ng/ml

Pendant la période d'évaluation de la semaine 22 à la semaine 30, la concentration sérique moyenne du groupe IV a fortement diminué jusqu'à la semaine 30 par rapport au groupe SC. La concentration sérique moyenne résiduelle des patients recevant infliximab SC s'est maintenue à des niveaux constants très supérieurs à la concentration thérapeutique cible de 5 µg/ml jusqu'à l'injection suivante et était approximativement proportionnelle à la dose reçue dans chaque groupe SC Dans le groupe IV, la concentration sérique moyenne résiduelle a été inférieur à la valeur seuil de 5 µg/ml permettant une réponse clinique à partir de la semaine 14 (voir Figure 1).

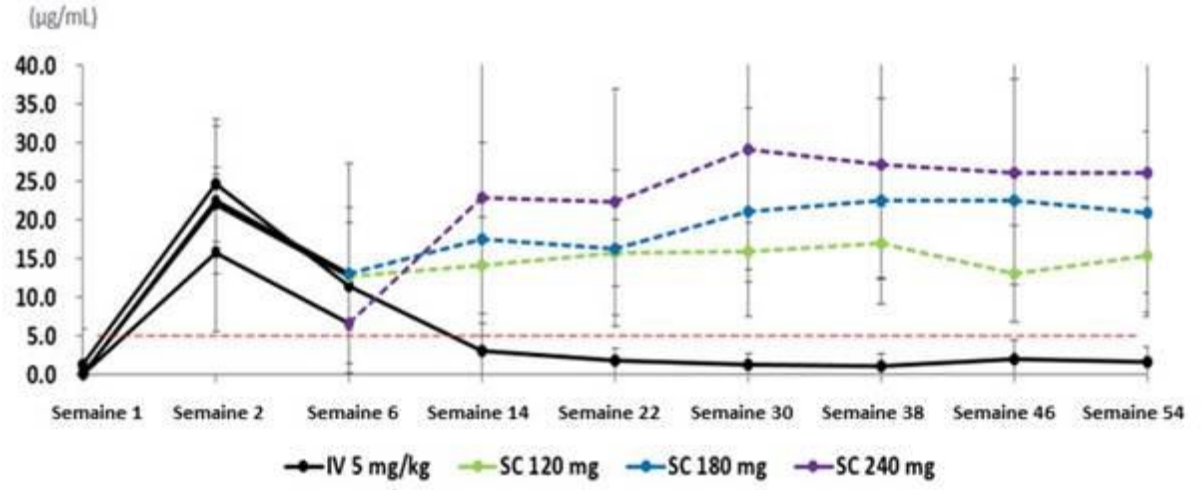

Figure 2 : Concentration sérique résiduelle pré-dose moyenne chez les patients recevant infliximab SC (120, 180 et 240 mg) et infliximab IV (5 mg/kg) jusqu'à la semaine 54 dans l'étude 1.6 Partie 1 (population PK)

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues de l'étude CT-P13 1.6 Partie 2

Pendant la phase d'entretien, un total de 232 EI a été rapporté chez 74,2 % des patients dans le groupe infliximab SC et 138 EI ont été rapportés chez 58,5 % des patients dans le groupe infliximab IV. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 42,4 % des patients du groupe infliximab SC et chez 32,3 % des patients du groupe infliximab IV.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave lié au traitement a été de 1,5 % (1/66) dans le groupe infliximab SC et de 4,6 % (3/65) dans le groupe infliximab IV.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une réaction au site d'injection a été de 0 % dans le groupe infliximab SC et de 3,1 % dans le groupe infliximab IV et le pourcentage de patients ayant

eu au moins une réaction locale au site d'injection a été de 22,7 % dans le groupe infliximab SC et de 4,6 % dans le groupe infliximab IV.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez 2 patients (3,0 %) du groupe infliximab SC et aucun patient du groupe infliximab IV.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI classé comme infection a été de 31,8 % dans le groupe infliximab SC et de 29,2 % dans le groupe infliximab IV. Ces EI ont été liés au traitement chez 13,6 % des patients dans le groupe infliximab SC et chez 9,2 % des patients du groupe infliximab IV. Les infections survenues liées au traitement chez plus de 1 patient ont été une rhinopharyngite (2/66 dans le groupe SC et aucun dans le groupe IV) et un herpès buccal (2/66 patients dans le groupe SC et aucun dans le groupe IV).

Une tumeur a été rapportée chez 1 patient du groupe infliximab SC et chez aucun patient du groupe infliximab IV.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase d'entretien.

Pendant la période totale de traitement, un total de 280 EI a été rapporté chez 75,8 % des patients dans le groupe infliximab SC et 178 EI ont été rapportés chez 64,6 % des patients dans le groupe infliximab IV. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 43,9 % des patients du groupe infliximab SC et chez 41,5 % des patients du groupe infliximab IV.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave lié au traitement a été de 9,1 % (6/66) dans le groupe infliximab SC et de 12,3 % (8/65) dans le groupe infliximab IV.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une réaction au site d'injection a été de 1,5 % (1/66) dans le groupe infliximab SC et de 4,6 % (3/65) % dans le groupe infliximab IV et le pourcentage de patients ayant eu au moins une réaction locale au site d'injection a été de 22,7 % dans le groupe infliximab SC et de 4,6 % dans le groupe infliximab IV.

Une réaction d'hypersensibilité retardée a été observée chez 3 patients (4,5 %) du groupe infliximab SC et aucun patient du groupe infliximab IV.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI classé comme infection a été de 36,4 % dans le groupe infliximab SC et de 30,8 % dans le groupe infliximab IV. Ces EI ont été liés au traitement chez 15,2 % des patients dans le groupe infliximab SC et chez 12,3 % des patients du groupe infliximab IV. Les infections survenues liées au traitement chez plus de 1 patient ont été un herpès buccal (3/66 patients dans le groupe SC et aucun dans le groupe IV), une bronchite (aucun patient dans le groupe SC et 2/65 dans le groupe IV), une rhinopharyngite (2/66 dans le groupe SC et aucun dans le groupe IV).

Une tumeur a été rapportée chez 1 patient du groupe infliximab SC et chez aucun patient du groupe infliximab IV.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un suivi additionnel de pharmacovigilance est prévu dans le plan de gestion des risques en cours pour la forme SC de REMSIMA. Il comprend des études observationnelles de la tolérance à long terme pour évaluer les EI associés à l'utilisation de REMSIMA SC :

- Etude CT-P13 4.9 : chez les patients atteints de SA, de RP et de PP
- Etude CT-P13 4.8 : chez les patients atteints de PR.

Le plan de gestion des risques précise les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés	Infections graves y compris le sepsis Infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et agranul chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab Atteintes démyélinisantes Tumeur maligne
Risques importants potentiels	Carcinome / dysplasie du côlon (dans la RCH)
Informations manquantes	Traitement de longue durée avec l'infliximab SC (seulement SC)

8.4.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques portant sur l'infliximab, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec l'infliximab, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/ syndrome lupique, des troubles démyélisants, des troubles hépato-biliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique et, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Le profil de sécurité de la formulation sous-cutanée de Remsima chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active (évalué, respectivement, chez 168 et 175 patients pour le groupe infliximab sous-cutané et le groupe infliximab intraveineux), **de la maladie de Crohn active** (évalué, respectivement chez 59 et 38 patients pour le groupe infliximab sous-cutané et le groupe infliximab intraveineux) et **de rectocolite hémorragique** (évalué, respectivement chez 38 et 40 patients pour le groupe infliximab sous-cutané et le groupe infliximab intraveineux), **était globalement similaire au profil de sécurité de la formulation intraveineuse.**

08.5 Résumé & discussion

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC en traitement d'entretien, après une phase d'induction par perfusion d'infliximab, dans les extensions d'indication à la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH), la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique (RP) et le psoriasis en plaques (PP) repose essentiellement sur une étude clinique de phase I (CT-P13 1.6) ouverte, comparative versus infliximab IV, randomisée, multicentrique. Elle avait pour objectif principal, après une première partie de l'étude destinée à la recherche de la dose optimale, de démontrer la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV en termes de concentration sérique résiduelle pré-dose chez 131 patients ayant une MC active ou une RCH active n'ayant pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels. L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude. En l'absence d'analyse statistique comparative sur les critères d'efficacité, ceux-ci sont purement descriptifs et doivent être considérés comme exploratoires.
Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints de SA, de RP et de PP.

Les patients inclus dans l'étude CT-P13 ont été randomisés (1 :1) pour recevoir après une période d'induction de 2 injections IV d'infliximab 5 mg/kg aux semaines 0 et 2 soit l'infliximab SC (120 mg en cas de poids < 80 kg et 240 mg en cas de poids ≥ 80 kg) toutes les 2 semaines soit l'infliximab IV 5 mg/kg toutes les 8 semaines. A la semaine 30, les patients du groupe infliximab IV ont arrêté leur traitement pour recevoir l'infliximab SC jusqu'à la semaine 54.

Un total de 116 patients (59 dans le groupe SC 120/240 mg et 57 dans le groupe IV 5 mg/kg) a été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.
Les concentrations sériques résiduelles pré-doses à la semaine 22 ont été de 21,45 (± 9,86) µg/ml dans le groupe infliximab 120/240 mg SC et de 2,93 (± 2,60) dans le groupe infliximab 5 mg/kg IV avec une moyenne géométrique des moindres carrés de 20,9844 µg/ml dans le groupe infliximab 120/240 mg SC et de 1,8181 µg/ml dans le groupe infliximab 5 mg/kg IV et un $IC_{90\%}$ du ratio des moyennes géométriques des moindres carrés = [786,37 % ; 1694,00 %].
La borne inférieure de l'$IC_{90\%}$ du ratio étant > 80 % (seuil de non-infériorité prédéfini), la non-infériorité de l'infliximab 120/240 mg SC par rapport à l'infliximab 5 mg/kg IV a été démontrée.

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats des analyses exploratoires ayant évalué l'efficacité chez les patients atteints de MC (n = 53) ou de RCH (n = 77) et la qualité de vie appréciée par le score SBDIQ (critères de jugement secondaires descriptifs).

◗ Tolérance

Le profil de tolérance de l'infliximab IV (120/240 mg) toutes les 2 semaines, après une phase d'induction de 2 perfusions IV d'infliximab 5 mg/kg à 2 semaines d'intervalle, a été globalement similaire à celui de l'infliximab IV 5 mg/kg en induction et en traitement d'entretien (perfusion IV toutes les 8 semaines), excepté en ce qui concerne les réactions locales au site d'injection qui ont été plus fréquentes avec la voie SC (22,7 % dans le groupe infliximab SC versus 4,6 % dans le groupe infliximab IV au cours de la phase d'entretien). En dehors des réactions locales au site d'injection, les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections (31,8 % dans le groupe infliximab SC et de 29,2 % dans le groupe infliximab IV). Ces EI ont été liés au traitement chez 13,6 % des patients dans le groupe infliximab SC et chez 9,2 % des patients du groupe infliximab IV. Des réactions d'hypersensibilité retardée ont été rapportées chez 3 patients du groupe infliximab SC mais chez aucun patient du groupe infliximab IV. Un cas de tumeur a été rapporté dans le groupe infliximab SC. Il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme ; le plan de gestion des risques a prévu la mise en place d'une étude observationnelle incluant des patients dans toutes les indications de REMSIMA 120 SC (infliximab) pour étudier la tolérance à long terme.

◗ Discussion

Les données fournies pour évaluer l'efficacité et la tolérance de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC en traitement d'entretien dans les 5 nouvelles extensions d'indication à la MC, la RCH, la SA, le RP et le PP sont limitées et reposent essentiellement sur la démonstration de la non-infériorité de la voie SC par rapport à la voie IV sur un paramètre pharmacocinétique, la concentration sérique résiduelle pré-dose moyenne, dans une étude de phase I ouverte ayant inclus des patients atteints de MC active ou de RCH active ayant répondu de façon inadéquate aux traitements conventionnels.
Il convient de relever une concentration sérique résiduelle pré-dose très élevée avec la voie SC comparativement à la voie IV, cette plus grande exposition pourrait potentiellement engendrer un profil de tolérance moins favorable par rapport à la voie IV. A court terme (données disponibles jusqu'à la semaine 54), cette plus grande exposition n'a pas conduit à un profil de tolérance différent excepté les réactions locales au site d'injection plus importantes avec la voie SC. Pour la tolérance à long termes on ne dispose pas actuellement de données, cependant, une étude observationnelle à long terme est prévue dans le plan de gestion des risques pour évaluer l'impact à long terme de cette surexposition par rapport à la voie IV.

L'étude était ouverte toutefois, l'EMA a considéré cette méthode acceptable car le critère d'évaluation principal (C_{trough}) ne devrait pas être biaisé par l'absence d'aveugle. La posologie était différente de celle retenue par l'AMM avec la prise en compte du poids contrairement à la posologie validée par l'AMM. En effet, selon l'EPAR, les simulations utilisant le modèle PPK ont indiqué que la $C_{trough,ss}$ d'infliximab 120 mg SC toutes les 2 semaines était 2,63~10,62 fois plus élevée que la $C_{trough,ss}$ d'infliximab 5 mg/kg IV toutes les 8 semaines pour un poids de 50 kg à 150 kg et supérieur à la valeur seuil de 5 µg/ml permettant d'obtenir une réponse clinque. Par conséquent, il a été considéré que la dose de 120 mg serait suffisante quel que soit le poids du patient.
Aucune analyse statistique n'était prévue pour évaluer l'efficacité de l'infliximab SC comparativement à l'infliximab IV dans les 2 sous-populations de l'étude (MC et RCH).

Compte tenu du caractère purement descriptif des critères de jugement secondaires d'efficacité et de qualité de vie de l'étude, l'impact de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC en termes de morbidité et de qualité de vie n'est à ce jour pas démontré dans la population de l'étude (MC et RCH).
Aucune évaluation de l'efficacité, de l'impact sur la qualité de vie ou de la tolérance de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'a été fournie dans les 3 autres extensions d'indication (SA, RP et PP).

Malgré la faiblesse de la démonstration et ses limites, le principe de l'extrapolation des résultats de cette étude à l'ensemble des extensions d'indications a été accepté par l'EMA pour l'obtention de l'AMM sur la base, notamment, des arguments suivants :
- l'efficacité a été établie dans une première indication (PR) par la démonstration de la non-infériorité de la voie SC par rapport à la voie IV sur un critère de jugement clinique pertinent,
- la non-infériorité en termes de concentration sérique moyenne résiduelle pré-dose a été démontrée chez des patients atteints de MC et de RCH (2 études nouvelles extensions d'indication),
- les concentrations sériques moyennes résiduelles pré-dose observées avec la voie SC sont plus de 10 fois supérieures à celles avec la voie IV,
- ces concentrations sériques moyenne résiduelles pré-dose sont très supérieures au seuil minimal permettant d'obtenir une réponse clinique (5 µg/ml),
- la posologie est la même pour toutes les indications.

Le programme de développement prévoit la réalisation de deux études cliniques d'efficacité de phase III versus placebo, l'une réalisée chez des patients atteints de MC et l'autre chez des patients atteints de RCH qui pourraient permettre de confirmer l'efficacité de l'infliximab SC dans ces deux indications. Dans la SA, une étude clinique prospective, ouverte et randomisée est prévue avec pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'infliximab 120 mg SC (infliximab) dans cette population. Aucune étude interventionnelle n'est prévue pour évaluer l'infliximab 120 mg SC (infliximab) dans le RP et le PP.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats dans chacune des extensions d'indication, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.
En conséquence, REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert dans la MC, la RCH, la SA, le RP et le PP.

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 des alternatives disponibles parmi lesquelles des traitements administrés par voie sous-cutanée voire par voie orale dans certaines indications, auxquels REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'a pas été comparé.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans les indications concernées par la demande

Etude	Objectif	Disponibilité des données
Maladie de Crohn		
CT-P13 3.8	Etude de phase III, randomisée, *versus* placebo, visant à démontrer la supériorité de REMSIMA SC par rapport au placebo chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère.	Estimée en décembre 2023
DIRECT-CD	Une étude prospective multicentrique, randomisée et ouverte visant à étudier l'efficacité de REMSIMA SC pendant l'induction et l'entretien dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère avec et sans traitement concomitant avec immunosuppresseurs.	Non encore définie

Rectocolite hémorragique		
CT-P13 3.7	Etude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de REMSIMA SC comme traitement d'entretien chez des patients atteints de rectocolite hémorragique modérément à sévèrement active.	Non encore définie
Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et rhumatisme psoriasique		
'IBD registry'	Registre national géré par le registre sur les maladies inflammatoires chroniques au Royaume-Uni (UK IBD Registry).	Non encore définie
'ICC registry'	Etude prospective et observationnelle à l'échelle nationale utilisant le registre ICC (*Initiative on Crohn and Colitis*).	Non encore définie
Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis		
CT-P13 4.9	Une étude de cohorte observationnelle et prospective pour évaluer la tolérance de REMSIMA SC chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique et de psoriasis.	Estimée en janvier 2027
MEGA-SC	Étude post-autorisation multinationale, multicentrique, rétrospective et non interventionnelle visant à recueillir des données réelles sur la tolérance et l'efficacité clinique du REMSIMA SC.	Non encore définie
Spondylarthrite ankylosante		
DIRECT-AS	Une étude clinique prospective, ouverte et randomisée pour évaluer la PK, l'efficacité et la tolérance du REMSIMA SC chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.	Non encore définie

8.6.2 Dans d'autres indications

Étude	Objectif	Disponibilité des données
Polyarthrite rhumatoïde		
MEGA-SC	Étude post-autorisation multinationale, multicentrique, rétrospective et non interventionnelle visant à collecter des données de vie réelle sur la tolérance et l'efficacité clinique du REMSIMA SC.	Non encore définie
Study CT-P13 4.8	etude de cohorte observationnelle et prospective visant à évaluer la tolérance de REMSIMA SC chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.	Décembre 2025
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
DIRECT-RA	Une étude prospective et ouverte pour évaluer la PK, l'efficacité et la tolérance du traitement direct par REMSIMA SC chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.	Non encore définie

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Maladie de Crohn

L'objectif du traitement de la maladie de Crohn, selon la conférence de consensus européenne (ECCO)[7], est d'obtenir la rémission clinique. Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Crohn, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

La prise en charge fait appel aux aminosalicylés, tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate. L'emploi d'anti-TNFα (infliximab et adalimumab) ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la MC est réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNFα. Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en oeuvre, telles que :
- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα voire ajout d'immunosuppresseurs,
- changement pour un deuxième anti-TNFα,
- voire reprise du 1er anti-TNFα administré en cas d'échec d'un 2ème anti-TNFα.
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNFα.

Le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine α4β7 humaine) et l'ustekinumab (anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23) disposent d'une AMM dans la maladie de Crohn et ont obtenu un avis favorable de la Commission pour leur prise en charge uniquement en 3ème ligne (échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNFα).

La chirurgie peut être nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

Place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique :
REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention des formes modérées à sévères actives de la maladie de Crohn et des formes actives fistulisées de la maladie de Crohn en cas d'échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

010.2 Rectocolite hémorragique

L'objectif actuel du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. Selon la conférence de consensus européenne ECCO[8] de 2017 et le guide ALD et de parcours de soins[9] édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5-aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate).

Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNFα représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie. La chirurgie est nécessaire chez environ

[7] Torres J, Bonovas S, Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14:4-22.
[8] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European Evidence-based Concensus in diagnosis and management of ulcerative colitis. Part2 Current management. J. of Crohn's and Colitis, 2017,769-784.
[9] Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008, actualisée en mai 2019.

25 à 45 % des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie. Trois anti-TNFα sont actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Les anti-TNFα sont réservés au traitement de la RCH chez les seuls patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement a été mal toléré ou est contre-indiqué.

Trois autres traitements systémiques biologiques non-anti-TNFα sont actuellement disponibles chez les patients en échec des traitements conventionnels (2ème ligne de traitement) ou d'un anti-TNFα (3ème ligne de traitement) : le vedolizumab (ENTYVIO, anti-intégrine, par voie IV) qui peut être prescrit en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement, le tofacitinib (XELJANZ, anti-JAK, par voie orale) et l'ustekinumab (STELARA, anti-IL12/IL23, par voie SC ou IV) pour lesquels la Commission de la transparence a considéré qu'ils avaient une place uniquement en 3ème ligne de traitement.

A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative[10].

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine (hors AMM) ou l'infliximab peuvent être prescrits en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloprotectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNFα. Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :
- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα,
- recours à un autre anti-TNFα (trois anti-TNFα sont disponibles dans le traitement de la RCH),
- en dernière ligne, recours au vedolizumab et au tofacitinib.

Place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique :
REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.

010.3 Spondylarthrite ankylosante

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018[11].

L'objectif commun de leur prise en charge est de réduire la douleur et la raideur rachidienne, de ce fait, de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie, d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

[10] Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé (6 février 2020). https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xeljanz-tofacitinib-nouvelles-recommandations-d-utilisation-chez-les-patients-a-risque-eleve-de-thrombose-Lettre-aux-professionnels-de-sante

[11] Wendling et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite Revue du Rhumatisme 2018;85:222-230

Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation en 1ère intention des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient, jusqu'à dose maximale) uniquement à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.
Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Pour les formes axiales, les biomédicaments doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr).
Dans les spondyloarthrites axiales dont les spondylarthrites ankylosantes, 5 anti-TNFα (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL17A (ixekizumab, secukinumab) ont une AMM en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS. Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNFα sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant, l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNFα, la rotation vers un second anti-TNFα ou le passage vers un anti-IL17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNFα en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation du secukinumab ou de l'ixekizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNFα, malgré le faible niveau de preuve des recommandations[12].

Place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique :
REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention de la spondylarthrite ankylosante active sévère en cas d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

010.4 Rhumatisme psoriasique

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.
Des recommandations françaises relatives à la prise en charge du RP ont été élaborées par la Société française de rhumatologie (SFR), publiées en 2007[13], actualisées en 2013[14] puis en 2018[15]. Selon ces recommandations, l'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités.

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite,

[12] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis & Rheumatology 2019;71:1599-1613.
[13] Pham T et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNFα antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. Joint bone Spine 2007;74: 638-46.
[14] Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014;81:6-14
[15] Wendling et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite.

notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales.
Concernant les traitements de fond conventionnels synthétiques : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.
Chez les patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel des médicaments biologiques peuvent être proposés : les anti-TNFα (adalmimumab, étanercept, certolizumab pegol et golimumab), un anti-IL12/23 (ustekinumab) et les anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab). On dispose également du tofacitinib (inhibiteurs de janus kinases).
Compte du recul d'environ 15 ans pour les anti-TNFα (AMM de l'étanercept datant de 2003) et de la démonstration d'une efficacité clinique sur l'atteinte périphérique et axiale et sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, les anti-TNFα doivent être privilégiés en 1ère intention.
Dans certains cas particulier, l'inhibiteur de la phosphodiestérase 4, l'aprémilast, peut être proposé.
En cas d'inefficacité ou intolérance à un premier médicament biologique, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2ème médicament biologique peut être envisagé.

Place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique :
REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention du rhumatisme psoriasique, seul ou en association au MTX, dans les formes actives de la maladie et en cas d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication des traitements de fond.

010.5 Psoriasis en plaques

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate (MTX, traitement de référence), la ciclosporine en alternative au MTX, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie. En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNFα (adalimumab, étanercept), anti-interleukines anti-IL12 /23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (rizankizumab, guselkumab, tildrakizumab). L'adalimumab (anti-TNFα) et l'ustekinumab (anti-IL12/23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiestérase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques. La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique *:*
REMSIMA 120 mg SC est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- 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.

Pour toutes les indications :
Conformément à son RCP, le traitement par REMSIMA 120 mg par voie sous-cutanée (infliximab) doit être instauré sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le

traitement des maladies pour lesquelles REMSIMA est indiqué. Ce traitement doit être instauré après un traitement d'induction de 2 injections de REMSIMA 100 mg IV à 2 semaines d'intervalle.

Pour l'ensemble des indications, en l'absence de comparaison avec les autres médicaments biologiques, la place de REMSIMA 120 mg (infliximab) SC dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'infliximab par voie SC (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1ère injection sous-cutanée 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/).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Maladie de Crohn

◗ La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée (SC) est un traitement à visée symptomatique.

◗ Compte tenu :
- de la démonstration, dans une étude de phase I ouverte, de la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV en termes de concentration sérique résiduelle pré-dose chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique sans démonstration robuste de la non-infériorité sur un paramètre clinique,
- de la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde) et,
- d'un profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à le semaine 54) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC mais des incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une surexposition à l'infliximab avec voie SC,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est, en l'état actuel des données, modéré.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques par voie intraveineuse (notamment l'infliximab) et sous-cutanée.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention des formes modérées à sévères actives de la maladie de Crohn et des formes actives fistulisées de la maladie de Crohn en cas d'échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité de cette maladie chronique, invalidante responsable d'une altération de la qualité de vie,
- de la faible prévalence des formes sévères en échec des traitements conventionnels,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- l'absence d'impact démontré en termes de morbidité, l'évaluation de l'efficacité clinique reposant uniquement sur des données pharmacocinétiques chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (non-infériorité la voie sous-cutanée par rapport à la voie en termes de concentration sérique moyenne résiduelle avant administration),
- de l'absence de données robustes en termes de qualité de vie,
- de l'absence de comparaison aux autres traitements disponibles,
- d'un intérêt potentiel en termes d'organisation des soins et de parcours de soin et/ou de vie 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,

REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'est pas susceptible 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) par voie sous-cutanée est modéré dans les indications de l'AMM.

11.1.2 Rectocolite hémorragique

◗ La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée (SC) est un traitement à visée symptomatique.

◗ Compte tenu :
- de la démonstration, dans une étude de phase I ouverte, de la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV en termes de concentration sérique résiduelle pré-dose chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique sans démonstration robuste de la non-infériorité sur un paramètre clinique,
- de la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde) et,
- d'un profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à le semaine 54) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC mais des incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une surexposition à l'infliximab avec voie SC,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est, en l'état actuel des données, modéré.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques par voie intraveineuse (notamment l'infliximab), sous-cutanée et orale.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité de la maladie invalidante responsable d'une altération de la qualité de vie,
- de la faible prévalence des formes sévères en échec des traitements conventionnels,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité, l'évaluation de l'efficacité clinique reposant des données pharmacocinétiques chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (non-infériorité la voie sous-cutanée par rapport à la voie en termes de concentration sérique moyenne résiduelle avant administration),
- de l'absence de données robustes en termes de qualité de vie,
- de l'absence de comparaison aux autres traitements,
- 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,

REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'est pas susceptible 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) par voie sous-cutanée est modéré dans l'indication de l'AMM.

11.1.3 Spondylarthrite ankylosante

◗ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée (SC) est un traitement à visée symptomatique.

◗ Compte tenu :
- de l'absence de données évaluant l'infliximab SC dans cette indication mais prenant en compte les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la polyarthrite rhumatoïde et,
- du profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à le semaine 54) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC mais des incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est, en l'état actuel des données, modéré.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques par voie intraveineuse (notamment l'infliximab) et sous-cutanée.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention de la spondylarthrite ankylosante active sévère en cas d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité de cette maladie chronique, invalidante responsable d'une altération de la qualité de vie,
- de la faible prévalence des formes sévères en échec des traitements conventionnels,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité et de qualité de vie compte tenu de de l'absence de données cliniques chez les adultes ayant une spondylarthrite ankylosante,
- 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,

REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'est pas susceptible 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) par voie sous-cutanée est modéré dans l'indication de l'AMM.

11.1.4 Rhumatisme psoriasique

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

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée (SC) est un traitement à visée symptomatique.

◗ Compte tenu :
- de l'absence de données évaluant l'infliximab SC dans cette indication mais prenant en compte les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la polyarthrite rhumatoïde et
- du profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à le semaine 54) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes

avec la voie SC mais des incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est, en l'état actuel des données, modéré.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques par voie intraveineuse (notamment l'infliximab), sous-cutanée et orale.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est un traitement de 2ème intention du rhumatisme psoriasique, seul ou en association au MTX, dans les formes actives de la maladie et en cas d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication des traitements de fond.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de cette maladie chronique, invalidante responsable d'une altération de la qualité de vie,
- de sa faible prévalence en cas d'échec des traitements conventionnels,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité et de qualité de vie compte tenu de l'absence de données chez les adultes ayant un rhumatisme psoriasique,
- 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,

REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'est pas susceptible 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) par voie sous-cutanée est modéré dans l'indication de l'AMM.

11.1.5 Psoriasis en plaques

◗ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée (SC) est un traitement à visée symptomatique.

◗ Compte tenu :

- de l'absence de données évaluant l'infliximab SC dans cette indication mais prenant en compte les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde) et
- du profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à le semaine 54) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC mais des incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est, en l'état actuel des données, modéré.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques par voie intraveineuse (notamment l'infliximab) et sous-cutanée.

◗ REMSIMA 120 mg (infliximab) SC est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de cette maladie chronique, invalidante responsable d'une altération de la qualité de vie,
- de la faible prévalence des formes sévères en échec des traitements systémiques de 1ère intention,
- du besoin médical partiellement couvert malgré les nombreux médicaments disponibles, du fait des phénomènes d'échappement, d'intolérance et de contre-indications,
- de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité et de qualité de vie compte tenu de l'absence de données chez les adultes ayant un psoriasis en plaques,
- 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,

REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'est pas susceptible 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) par voie sous-cutanée est :

- **modéré dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**
  - **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.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.**

11.1.6 Conclusion

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 les indications de l'AMM et aux posologies de l'AMM pour maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, et le rhumatisme psoriasique.

Dans le psoriasis en plaques, 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 uniquement chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**
  - **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.**
- **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 les autres situations.**

◗ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab par voie sous-cutanée (SC), en traitement d'entretien à la dose de 120 mg toutes les 2 semaines, par rapport à l'infliximab par voie intraveineuse (IV), à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, sur un paramètre pharmacocinétique (concentration résiduelle sérique pré-dose moyenne**

à la semaine 22) chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique,

- **de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV sur un critère clinique dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde),**
- **du profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à 54 semaines) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC,**

mais prenant en compte :

- **les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV,**
- **de l'absence de données cliniques comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques,**

REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée n'apporte 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 la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques.

011.3 Population cible

11.3.1 Maladie de Crohn

Définition
La population cible de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans cette extension d'indication est définie par les patients adultes ayant une MC active modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel (comprenant les corticoïdes et les immunosuppresseurs : azathioprine ou la 6-mercaptopurine) et d'au moins un anti-TNFα.

Estimation
Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017, dont 92 060 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 149 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)[16].

En appliquant l'estimation de l'INSEE à la population de 18 ans ou plus au 1er janvier 2019 (52 481 155 adultes), on peut estimer que 78 197 patients sont atteints de MC.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles[17], on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relèvent d'un traitement par anti-TNFα, soit entre 4 692 et 23 459 patients. Parmi ces patients traités par anti-TNFα, 30 % seraient en échec primaire à ce traitement et 30 % auraient un échec secondaire (avis d'expert).
La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles.
De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNFα, bénéficieront de diverses stratégies (actuellement mises en place en pratique clinique courante) d'optimisation de leurs traitements anti-TNFα (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNFα) et que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

[16] Prévalence des ALD en 2017. https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php.
[17] Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. & Sandborn, W. J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. Gastroenterology 2001;121:255–260.

La population cible REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans la maladie de Crohn peut être estimée au maximum à 14 100 patients.

11.3.2 Rectocolite hémorragique

Définition
La population cible de REMSIMA 120 mg SC dans cette extension d'indication est définie par les patients adultes ayant une RCH active modérée à sévère ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs de traitement par anti-TNFα.

Estimation
Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence n'a été retrouvée. En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la RCH est stable, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie comme le nombre de patients en Affection Longue Durée[18], ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » laquelle recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017 et dont l'incidence est de 17 270 patients par an. Par ailleurs, la croissance moyenne de la prévalence entre 2013 et 2017 est de 4 % et celle de l'incidence de 7,3 %. En France, la RCH représente environ 40 % des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15 % des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNFα.

La population cible REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans la RCH peut être estimée à 10 000 patients.

11.3.3 Spondylarthrite ankylosante

Définition
La population cible de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans cette extension d'indication est définie par les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active sévère chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.

Estimation
Les données épidémiologiques disponibles en France concernent principalement la spondylarthrite ankylosante compte-tenu de l'utilisation récente des critères de classification de la SpA.
Une approche de la population cible peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001 (étude Epirhum)[19]. En effet, cette étude a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % ($IC_{95\%}$ = [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1er janvier 2020 estimée à 52 641 954 selon l'INSEE, environ 157 926 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % ($IC_{95\%}$ [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1er janvier 2020, 100 020 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondylarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondylarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de SpA (SA et SpA-nr) à 57 906 patients.

[18] Données Medic'AM de 2018. Disponibles sur le site AMELI.
[19] Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

Selon les données de l'étude Rudwaleit[20] (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA-nr et 40 % des SA. Les populations de patients atteints spondylarthrite ankylosante peuvent donc être estimée respectivement à 23 163.

Selon les experts (avis de la commission de la Transparence HUMIRA du 20 Février 2013, CIMZIA du 9 Juillet 2014, ENBREL du 17 juin 2015 et SIMPONI du 22 Juin 2016), environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels dans la SA, soit environ 3 475 patients atteints de SA.

Sur la base de ces données, la population cible de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans la spondylarthrite ankylosante peut être estimé à environ 3 475 patients.

11.3.4 Rhumatisme psoriasique

Définition
La population cible de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans cette extension d'indication est définie par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Estimation
Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes. D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)[21] réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, $IC_{95\%}$ = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1er janvier 2020 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 52,6 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 99 900 patients.
Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD ainsi que sur le taux de réponse à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'expert : 50 à 60 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond par DMARD, 15 à 20 % des patients présenteraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 500 et 12 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement de fond biologique.
Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.

11.3.5 Psoriasis en plaques

Définition
La population cible de REMSIMA 120 mg SC (infliximab) est définie par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels avec une forme étendue et un retentissement psycho-social important.

[20] Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783.
[21] Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64:1431-5.

Estimation
Le psoriasis toucherait environ 2 % population française[22]. La forme la plus courante de cette affection est le psoriasis en plaques chronique qui représente 75 % des cas de psoriasis selon les résultats d'une étude européenne réalisée dans un échantillon de plus de 18000 patients atteints de psoriasis (Dubertret et al, 2006[23]). Selon cette même étude, 23 % des patients français avaient un psoriasis sévère en considérant une surface atteinte supérieure à 10 %. Parmi les patients ayant une forme sévère, 43 % ressentent un impact important sur leur qualité de vie. En extrapolant ces données à a population française (données INED 2020), le nombre de patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique serait d'environ 750 000 personnes dont 172 500 auraient une forme sévère étendue. Parmi ces derniers, 74 500 auraient à la fois une forme étendue et un impact important sur la qualité de vie.
Selon l'étude Wolkenstein et al (2009)[24], 21 % des patients ayant une forme sévère utiliseraient un traitement systémique soit 15 580 patients. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer le pourcentage de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication.

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par REMSIMA 120 mg SC (infliximab) peut être estimé à moins de 10 000 par an.

012 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
Médicament d'exception

◗ Demande de données
La Commission souhaite réévaluer REMSIMA 120 mg (infliximab) dans un délai maximal de 5 ans dans l'ensemble des indications, notamment à la lumière des résultats des études demandées par l'EMA et/ou incluses dans le programme de développement du laboratoire à savoir :
- les études cliniques dans la MC, la RCH et la SA et,
- l'étude observationnelle de tolérance à long terme dans l'ensemble des indications et,
- les données de prescription.

[22] https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis
[23] DubertretL, Mrowietz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. British Journal of Dermatology 2006;155:729–736
[24] Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S (2009) Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. Dermatology, 218(2), 103–109

013 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 7 octobre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
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 Extensions d'indication à la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosant, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques : 24/07/2020
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, hépato-gastro-entérologie, dermatologie et en médecine interne Médicament d'exception
Code ATC	L04AB02