

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

*infiximab***FLIXABI 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**
Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 550 230 1 2)

Laboratoire BIOGEN FRANCE SAS

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 26 mai 2016 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques dans toutes ses indications validées par l'AMM. Médicament biosimilaire (spécialité de référence = REMICADE) |
| Classification ATC | 2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB02 infliximab |

02 CONTEXTE

FLIXABI est le troisième médicament biosimilaire¹ de REMICADE qui fait l'objet d'une demande d'inscription aux collectivités. Comme les deux autres biosimilaires déjà examinés par la Commission (INFLECTRA et REMSIMA), il est identique à REMICADE du point de vue du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, de la composition en excipients et des indications thérapeutiques.

Son AMM européenne a été obtenue par procédure centralisée sur la base d'une démonstration de sa comparabilité préclinique ainsi que de son équivalence pharmacocinétique à REMICADE chez des volontaires sains (phase I) et de son équivalence thérapeutique (phase III) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette AMM a été étendue par le CHMP, au-delà de la population atteinte de PR évaluée dans l'étude clinique, à l'ensemble des indications de REMICADE [en rhumatologie, en plus de la polyarthrite rhumatoïde, au rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante), en dermatologie (psoriasis en plaques), en gastroentérologie (maladie de Crohn et RCH) et en pédiatrie (maladie de Crohn et RCH)]. Ce, compte tenu du mécanisme d'action de l'infliximab qui est commun à toutes les indications, des données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité.

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie, il s'agit d'une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux médicaments biologiques de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

➤ Chez l'adulte

En rhumatologie

Polyarthrite rhumatoïde :

« FLIXABI, 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 DMARD².

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré. »

Rhumatisme psoriasique :

« FLIXABI 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.

FLIXABI 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 améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »

Spondylarthrite ankylosante :

« FLIXABI est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. »

En dermatologie

Psoriasis :

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

En gastroentérologie

Maladie de Crohn chez l'adulte

« FLIXABI 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). »

² L'indication chez les naïfs de MTX est en cours de réévaluation pour l'ensemble des médicaments biologiques à la demande de la Commission de la transparence. Avis ROACTEMRA du 16 décembre 2015.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte

« FLIXABI est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. »

➤ **Chez l'enfant**

En gastroentérologie

Maladie de Crohn chez l'enfant :

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

Rectocolite hémorragique chez l'enfant :

« FLIXABI est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

03.2 Posologie

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

➤ **Chez les adultes (≥ 18 ans)**

Polyarthrite rhumatoïde

3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

FLIXABI doit être administré en association avec le méthotrexate.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de la dose par paliers d'environ 1,5 mg/kg peut être considérée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose ou à la fréquence d'administration sélectionnée. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines du traitement ou après un ajustement de la dose.

Rhumatisme psoriasique

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

Spondylarthrite ankylosante

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

Psoriasis

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

Maladie de Crohn active, modérée à sévère

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles indiquent que le traitement sous infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active fistulisée

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

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

Rectocolite hémorragique

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

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

Ré-administration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde

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

Ré-administration pour la rectocolite hémorragique

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

Ré-administration pour la spondylarthrite ankylosante

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

Ré-administration pour le rhumatisme psoriasique

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

Ré-administration pour le psoriasis

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

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

Ré-administration pour toutes les indications

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

- **Sujets âgés (≥ 65 ans)**

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

- **Insuffisance rénale et/ou hépatique**

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

➤ **Population pédiatrique**

Maladie de Crohn (6 à 17 ans) :

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

Pour certains patients un intervalle d'administration plus court peut être nécessaire afin de maintenir le bénéfice clinique tandis que pour d'autres, un intervalle plus long entre chaque dose semble suffisant. Le risque d'effets indésirables est augmenté chez les patients pour lesquels

l'intervalle d'administration a été réduit à moins de 8 semaines. La poursuite du traitement chez les patients pour lesquels un intervalle d'administration plus court est nécessaire doit être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est apporté après une modification de l'intervalle entre chaque dose.

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

Rectocolite hémorragique (6 à 17 ans) :

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

Psoriasis :

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

Arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante :

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

Arthrite rhumatoïde juvénile

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique

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

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans l'ensemble des maladies visées par FLIXABI, il existe un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements disponibles. Au même titre que les autres biosimilaires de REMICADE (INFLECTRA et REMSIMA), FLIXABI apporte une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle de REMICADE et des autres anti-TNF.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Le comparateur cliniquement pertinent de FLIXABI, est le médicament biologique de référence : REMICADE. Les autres comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour REMICADE pour chaque indication, cf. tableaux ci-après.

5.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

| Spécialité DCI Laboratoire | Indication actuelle ³ | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR |
|--|--|---|-----------|---|
| Anti-TNF | | | | |
| REMICADE (infliximab) MSD France | REMICADE, en association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARD, dont le méthotrexate, a été inappropriée. -les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARD ⁴ . Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré. | 26/04/2006 | Important | Partage de l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul. |
| INFLECTRA (infliximab) biosimilaire Hospira France | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) biosimilaire Celtrion | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |

³ Certains libellés d'AMM ont fait l'objet de plusieurs modifications depuis la première évaluation de la Commission dans l'indication concernée, toutes ces modifications d'AMM ont été prises en compte dans les différents avis de la Commission.

⁴ Une réévaluation du SMR de l'ensemble des médicaments biologiques chez les patients naïfs de MTX a été demandée par la Commission en décembre 2015

| | | | | |
|--|--|------------|-----------|--|
| <p>ENBREL (étanercept)</p> <p><i>Pfizer</i></p> | <p>En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication).</p> <p>ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX⁴.</p> <p>Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p> | 02/03/2005 | Important | <p>ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.</p> |
| <p>BENEPALI (étanercept) biosimilaire</p> <p><i>Biogen</i></p> | <p>Idem ENBREL</p> | 02/03/2016 | Important | <p>En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).</p> |
| <p>CIMZIA (certolizumab pegol)</p> <p><i>UCB Pharma</i></p> | <p>En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate.</p> <p>CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.</p> | 10/03/2010 | Important | <p>Pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge.</p> |
| <p>HUMIRA (adalimumab)</p> <p><i>Abbvie</i></p> | <p>En association au MTX est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate ; - le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX⁴. <p>HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré qu'HUMIRA en association au MTX ralentit</p> | 02/11/2005 | Important | <p>Partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires.</p> <p>En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX</p> |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX. | | | |
| SIMPONI (golimumab) MSD France | SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans: - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate. - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique. | 01/02/2012 | Important en échec du MTX Insuffisant chez les naïfs | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée |
| Anti-lymphocytes B | | | | |
| MABTHERA (rituximab) Roche | En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). | 13/12/2006 | Important | Amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. |
| Inhibiteur d'interleukines (1 ou 6) | | | | |
| ROACTEMRA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (tocilizumab) Roche | En association au MTX, est indiqué pour : - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. - le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. | 02/09/2009 (inscription) 04/12/2013 (réévaluation ASMR) 16/12/2015 (extension indication) 11/05/2016 (réévaluation SMR et ASMR) | Insuffisant chez les naïfs de MTX Important en échec des DMARD et d'au moins un anti-TNF Important en monothérapie | Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX, ASMR V par rapport aux anti-TNF. Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'ASMR importante (ASMR II) d'ORENCIA dans la stratégie thérapeutique. Dans la sous-population traitée en monothérapie, ASMR mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab en monothérapie. |
| ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution | ROACTEMRA, en injection sous-cutanée, est indiqué en association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, | 23/07/2014 | Important | La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA |

| | | | | |
|---|--|---|-----------|--|
| injectable en seringue pré-remplie (SC) (tocilizumab) <i>Roche</i> | chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. | | | par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V). |
| KINERET (anakinra) <i>Swedish Orphan Biovitrium</i> | KINERET est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante. | 11/06/2014 | Faible | Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la PR. |
| Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T | | | | |
| ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (abatacept) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | ORENCIA, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX. | 18/07/2007 (inscription) 14/03/2012 (extension indication) | Important | Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde |
| ORENCIA 125 mg, solution injectable (abatacept) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | « ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX. » | 04/12/2013 | Important | Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse. |

5.1.2 Dans le rhumatisme psoriasique (RP)

| Spécialité DCI Laboratoire | Indication | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR |
|--|--|--|-----------|---|
| Anti-TNF | | | | |
| REMICADE (infliximab) MSD France | REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | 26/04/2006 | Important | Partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. |
| INFLECTRA (infliximab) Hospira France | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) Celtrion | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| ENBREL (étanercept) Pfizer | Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | 29/10/2003 | Important | ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif. |

| | | | | |
|---|---|---|-----------|---|
| BENEPALI (étanercept) biosimilaire <i>Biogen</i> | idem ENBREL | 02/03/2016 | Important | En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V). |
| HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> | HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles. | 02/11/2005 | Important | Partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. |
| SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i> | SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique. | 01/02/2012 | Important | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP. |
| CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma</i> | CIMZIA, en association au MTX (MTX), est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. | 01/10/2014 (extension d'indication) 18/11/2015 (réévaluation du SMR) 02/12/2015 (renouvellement) | Important | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). |
| Inhibiteur d'interleukines 12 et 23 ou 17 A | | | | |
| STELARA (ustékinumab) <i>Janssen-Cilag</i> | STELARA, <u>seul ou en association avec le MTX</u> (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. | 15/10/2014 | Modéré | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate. |
| COSENTYX sécukinumab | COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la | 11/05/2016 | Modéré | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab |

| | | | | |
|---|---|------------|--|---|
| <i>Novartis Pharma</i> | réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate. | | | (STELARA) |
| Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 | | | | |
| OTEZLA (apremilast) <i>Celgene</i> | OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. | 02/12/2015 | Insuffisant en monothérapie faible en association avec un DMARD lorsqu'un médicament biologique n'est pas envisagé | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. |

5.1.3 Dans la Spondylarthrite ankylosante

| Spécialité DCI Laboratoire | Indication | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR |
|---|---|-----------------------------------|-----------|---|
| Anti-TNF | | | | |
| REMICADE (Infliximab) <i>MSD France</i> | Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel | 01/09/2004 | Important | Partage l'ASMR d'ENBREL (niveau II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. |
| INFLECTRA (infliximab) <i>Hospira France</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> | Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel | 25/02/2004 | Important | ASMR importante (niveau 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. |

| | | | | |
|---|--|------------|-----------|--|
| BENEPALI (étanercept) biosimilaire <i>Biogen</i> | idem ENBREL | 02/03/2016 | Important | En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V). |
| HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> | Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. | 18/10/2006 | Important | Partage l' ASMR II des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. |
| CIMZIA (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma</i> | Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant: la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | 09/07/2014 | Important | ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale |
| SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i> | Traitement de la spondylarthrite ankylosante 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-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante |
| Inhibiteur d'interleukine 17 A | | | | |
| COSENTYX (sécukinumab) <i>Novartis Pharma</i> | Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. | 20/04/2016 | Important | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante par rapport aux anti-TNF. |

5.1.4 Dans le psoriasis en plaques de l'adulte

| Spécialité DCI Laboratoire | Indication | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR (Libellé) |
|--|--|---|--|---|
| REMICADE (infliximab) MSD France | 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 MTX ou la puvathérapie. | 26/04/2006 | <u>Important</u> dans le psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins 2 traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> . | Partage de l' ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique. |
| INFLECTRA (infliximab) Hospira France | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Idem REMICADE | En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) Celtrion | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Idem REMICADE | En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| ENBREL (étanercept) Pfizer | 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 MTX ou la puvathérapie | 02/03/2005 | Idem REMICADE | Apporte, dans la stratégie thérapeutique, une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité. |
| BENEPALI (étanercept) biosimilaire Biogen | Idem ENBREL | 02/03/2016 | Idem ENBREL | En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V). |
| HUMIRA (adalimumab) | Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à | 28/05/2008 | Idem REMICADE | ASMR V par rapport aux autres anti-TNF alpha (REMICADE et ENBREL). |

| | | | | |
|---|---|------------|---------------|--|
| Abbvie | d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le MTX ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés | | | |
| Inhibiteurs d'interleukines 12 et 23 ou 17 A | | | | |
| STELARA (ustékinumab) Janssen-Cilag | Traitement du psoriasis en plaques 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 MTX ou la puvathérapie. | 22/06/2011 | Idem REMICADE | ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à ENBREL |
| COSENTYX (sécutinumab) Novartis Pharma | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique | 16/09/2015 | Idem REMICADE | Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA |
| Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 | | | | |
| OTEZLA (apremilast) Celgene | OTEZLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques 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 photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie). | 2/12/2015 | <u>Modéré</u> | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge |

5.1.5 Dans la RCH de l'adulte en échec des traitements conventionnels

| Spécialité DCI Laboratoire | Indications | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR |
|--|--|--|-----------|---|
| Anti-TNF | | | | |
| REMICADE (influximab) MSD France | Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré | Dernier avis : 07/05/2014 1 ^{ère} évaluation : avis du 18/07/2007 | Important | REMICADE (influximab) apporte une ASMR importante (niveau II) Confirmation de l'ASMR octroyée en 2007 |
| INFLECTRA (influximab) Hospira France | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |

| | | | | |
|--|---|------------|---|--|
| REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> | Idem REMICADE | 03/10/2012 | Important | V dans la prise en charge |
| SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i> | Idem REMICADE | 19/02/2014 | Important | V compte tenu -des données d'efficacité et de tolérance versus placebo, - de l'absence de données comparatives directes versus les autres anti-TNF notamment l'infliximab |
| Anticorps monoclonal ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ | | | | |
| ENTYVIO (vedolizumab) <i>Takeda</i> | Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). | 07/01/2015 | <u>Important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF et ; <u>insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF. | 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) des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF. Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet |

5.1.6 Dans la RCH de l'enfant et l'adolescent en échec des traitements conventionnels

| Spécialité DCI Laboratoire | Indications actuelles | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR (Libellé) |
|---|---|-----------------------------------|-----------|--|
| REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> | REMICADE est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. | 06/03/2013 | Important | Amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la stratégie de prise en charge de cette affection. |
| INFLECTRA (infliximab) | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par |

| | | | | |
|---|---------------|------------|-----------|--|
| <i>Hospira France</i> | | | | rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |

5.1.7 Dans la maladie de Crohn de l'adulte en échec des traitements conventionnels

| Spécialité DCI Laboratoire | Indications actuelles | Date des avis pertinents de la CT | SMR | ASMR (Libellé) |
|---|--|---|-----------|---|
| Anti-TNF | | | | |
| REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> | 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 (inscription en traitement d'induction) 01/09/2004 (inscription traitement d'entretien) 03/10/2012 (extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn de l'adulte) | Important | REMICADE représente un apport thérapeutique majeur . Amélioration du service médical rendu modérée de niveau III par rapport à l'absence de traitement d'entretien. Confirmation ASMR antérieures |
| INFLECTRA (infliximab) <i>Hospira France</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| HUMIRA (adalimumab) Abbvie | Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à 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 mal toléré ou contre-indiqué. | 24/10/2007 (inscription forme sévère) 24/07/2013 (extension formes modérées) | Important | HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab), ASMR V |
| Anticorps monoclonal ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ | | | | |
| ENTYVIO (vedolizumab) Takeda | 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 <u>ou</u> par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). » | 07/01/2015 | <u>Modéré</u> chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs <u>et</u> des anti-TNF dans l'attente de données d'efficacité et de tolérance complémentaires et ; - <u>insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF. | Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF : - ENTYVIO (vedolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). - Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet |

5.1.8 Dans la maladie de Crohn de l'enfant en échec des traitements conventionnels

| Spécialité DCI Laboratoire | Indications actuelles | Date de l'avis pertinent de la CT | SMR | ASMR (Libellé) |
|--|--|-----------------------------------|-----------|--|
| REMICADE (infliximab) MSD France | REMICADE est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. REMICADE a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. | 04/03/2009 | Important | Amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la stratégie de prise en charge de cette affection. |
| INFLECTRA (infliximab) | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu |

| | | | | |
|--|---|------------|-----------|---|
| <i>Hospira France</i> | | | | par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i> | Idem REMICADE | 21/01/2015 | Important | En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> | HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. | 24/06/2013 | Important | Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'infliximab. |

05.2 Autres technologies de santé

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

► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM :

Excepté les pays de l'Union Européenne qui disposent d'une AMM (procédure centralisée), FLIXABI ne dispose pas d'AMM en Amérique du Nord et au Japon.

Prise en charge :

A la date de rédaction de ce document, selon les données transmises par le laboratoire, FLIXABI n'est pris en charge dans aucun autre pays européen. L'évaluation est en cours au Royaume-Uni et en Allemagne.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de FLIXABI (infliximab) repose principalement sur deux études l'ayant comparé à REMICADE :

- une étude d'équivalence pharmacocinétique (phase I, étude SB2-G11-NHV, qui a comparé FLIXABI à REMICADE en provenance de l'Union Européenne-UE et des Etats-Unis-USA chez des volontaires sains et,
- une étude d'équivalence d'efficacité (phase III, SB2-G31-RA⁵) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).

Aucune étude n'a été réalisée dans les autres indications de REMICADE octroyées à FLIXABI : rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, maladie de Crohn et RCH. Son efficacité n'a pas non plus été évaluée chez l'enfant. L'AMM dans ces indications a été accordée compte tenu de la réglementation européenne, au regard du mécanisme d'action de l'infliximab commun à toutes les indications thérapeutiques, des données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans la PR ayant permis d'établir la biosimilarité de FLIXABI à REMICADE.

07.1 Equivalence pharmacocinétique

L'étude SB2-G11-NHV a été réalisée en Allemagne entre juillet et octobre 2013⁶. Il s'agit d'une étude de phase I, randomisée en simple-aveugle, qui a eu pour objectif principal d'évaluer et de comparer les profils pharmacocinétiques de FLIXABI, de REMICADE UE, de REMICADE USA chez des volontaires sains. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité.

Au total 159 volontaires sains ont été randomisés (53 par groupe de traitement). Deux volontaires sains du groupe FLIXABI n'ont pas été inclus dans l'analyse pharmacocinétique en raison d'une déviation majeure au protocole (administration d'un traitement concomitant susceptible d'influencer le profil pharmacocinétique de FLIXABI). Les volontaires sains ont été randomisés en trois groupes

⁶ Shin D, Kim Y, Kim YS, et al. A Randomized, Phase I Pharmacokinetic Study Comparing SB2 and Infliximab Reference Product (Remicade) in Healthy Subjects. *BioDrugs* 2015;29(6):381-8

pour recevoir une dose unique de FLIXABI, ou de REMICADE UE, ou de REMICADE USA, à la posologie de 5 mg/kg, en perfusion intraveineuse pendant une durée de 120 minutes. Après administration, les volontaires sains ont été suivis pendant 10 semaines pendant lesquels les mesures des paramètres de pharmacocinétiques, de tolérance, d'immunogénicité ont été réalisées.

L'équivalence pharmacocinétique des trois traitements évalués a été démontrée : les rapports entre les moyennes géométriques des valeurs moyennes des aires sous la courbe et les valeurs moyennes de concentration plasmatique maximale ont été proches de 1 et les intervalles de confiance à 90% compris dans les marges prédéfinies d'équivalence (IC 90%[0,8 ; 1,25]).

Tableau 1. Analyse de la variance des paramètres AUC_{inf} , AUC_{last} et C_{max}

| | FLIXABI vs REMICADE UE | FLIXABI vs REMICADE USA | REMICADE UE vs REMICADE USA |
|------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| AUC_{inf} (h µg/mL) | 0,986 | 0,979 | 0,993 |
| IC[90%] | [0,897;1,083] | [0,894;1,072] | [0,908;1,086] |
| AUC_{last} (h µg/mL) | 0,994 | 0,981 | 0,987 |
| IC[90%] | [0,915;1,079] | [0,904;1,064] | [0,913;1,067] |
| C_{max} (µg/mL) | 1,007 | 0,985 | 0,978 |
| IC[90%] | [0,964;1,052] | [0,942; 1,030] | [0,935;1,024] |

Autres données

L'étude de phase III décrite ci-dessous a aussi permis de collecter des données de pharmacocinétique et d'immunogénicité.

Les analyses pharmacocinétiques ont été réalisées chez 325 patients (165 traités par FLIXABI et 160 traités par REMICADE). La concentration moyenne d'infliximab a été comparable à chaque point entre FLIXABI (allant de 17,97 µg/ml à la semaine 2 à 1,92 µg/ml à la semaine 30) et REMICADE (allant de 16,95 µg/ml à la semaine 2 à 2,22 µg/ml à la semaine 30). La variabilité inter-volontaires sains des concentrations mesurées a été toutefois élevée dans les deux groupes de traitements.

07.2 Équivalence d'efficacité clinique

L'étude SB2-G31-RA a débuté en août 2013. Sa méthodologie est similaire à celle de l'étude PLANETRA ayant évalué les 2 autres biosimilaires REMSIMA et INFLECTRA.

Méthodologie et objectif principal :

Cette étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle a eu pour objectif principal de démontrer l'équivalence entre FLIXABI et REMICADE (en association au MTX) en termes d'efficacité mesurée par le taux de réponse ACR 20 chez des patients atteints de PR active modérée à sévère malgré un traitement par MTX.

Parmi les critères d'inclusion :

- adultes âgés de 18 à 75 ans ;
- atteints de PR selon les critères de l'ACR (révision de 1987) depuis au moins 6 mois ;
- maladie active modérée à sévère définie par (au moins 6 articulations gonflées ou douloureuses, vitesse de sédimentation \geq 28 mm/h ou taux de protéine C réactive \geq 10 mg/l) ;
- traités depuis au moins 6 mois par MTX et à une dose stable de 10 à 25 mg/semaine au cours des 4 semaines précédant la sélection ;

Parmi les critères de non-inclusion :

- traitement précédant par des biologiques dont les inhibiteurs du TNF ;
- fonctions rénale ou hépatique anormales : taux de créatinine, alanine transaminase, aspartate transaminase \geq 2 fois la limite supérieure normale ;
- hypersensibilité aux immunoglobulines humaines ou aux composants de FLIXABI.

Traitements

Les patients ont reçu une perfusion IV de 2 heures d'infliximab (FIXABI ou REMICADE), 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. A partir de la semaine 30, chez les patients insuffisamment contrôlés, une augmentation de la posologie a été possible par palier de 1,5 mg/kg jusqu'à une posologie maximale de 7,5 mg/kg.

Au cours de l'étude, selon l'appréciation de l'investigateur, les patients pouvaient être traités par paracétamol, glucocorticoïdes, antihistaminiques. Entre la semaine 4 et 54, tous les patients ont reçu une dose stable orale ou parentérale de MTX (10–25 mg/semaine) associée à de l'acide folique (5–10 mg/semaine)⁷.

Durée du traitement : 54 semaines suivies d'une phase d'extension de 24 semaines soit au total 78 semaines.

Critère principal de jugement d'efficacité

Proportion de patients répondeurs ACR 20 (amélioration de 20% du critère ACR) à la semaine 30.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Les hypothèses utilisées pour déterminer le nombre de sujets nécessaires sont similaires à celles des études ayant évalué les 2 autres biosimilaires REMSIMA et INFLECTRA. Sur la base des résultats des études ayant évalué l'infliximab –REMICADE, l'hypothèse d'un taux de répondeurs ACR 20 de 50% dans chaque groupe a été retenue et la marge d'équivalence a été fixée à 15% afin de conserver la démonstration de supériorité par rapport au placebo (en effet, pour rappel, le bénéfice absolu de l'infliximab +MTX par rapport au placebo+ MTX était d'environ 30%).

Résultats :

L'analyse principale a porté sur la population per protocole (PP) composée de 478 patients soit 81,4% de l'effectif randomisé. Une analyse de sensibilité a été réalisée en ITT modifiée (583 sur les 584 patients randomisés soit 99,8% de l'effectif, un patient n'a pas été inclus dans l'analyse car il a arrêté l'étude avant la 1^{ère} perfusion).

➤ Patients :

Au total, 584 patients ont été randomisés, 291 dans le groupe FLIXABI et 293 dans le groupe REMICADE. Les caractéristiques démographiques et médicales des patients des deux groupes étaient comparables : l'âge moyen était de 52,1±11,83 ans et 80,1% étaient des femmes. Les patients avaient une maladie diagnostiquée depuis en moyenne 6,44±5,9 ans. Leur maladie était active : 37,2% avaient une CRP ≥ 10 mg/l (CRP moyenne de 13±18,91 mg/L), le nombre moyen d'articulations gonflées (0-66) était de 7,76 et douloureuses (0-68) de 12,25, le score moyen d'évaluation de l'état global sur une EVA (0- 100 mm) par le patient et le médecin était respectivement 62,8±18,08 mm et 61,8±15,66 mm. Ils étaient traités par MTX en moyenne depuis un peu plus de 4 ans à une dose moyenne de 14,69±4,16 mg/semaine.

➤ Arrêts de traitement

Avant la semaine 30, 79 patients ont arrêté le traitement : 45 dans le groupe FLIXABI et 34 dans le groupe REMICADE principalement pour événements indésirables (EI) : 21 patients sous FLIXABI et 10 sous REMICADE et retrait de consentement (17 versus 12).

Avant la semaine 54, 132 patients ont arrêté le traitement : 64 dans le groupe FLIXABI et 68 dans le groupe REMICADE principalement pour EI (27 versus 21) et retrait de consentement (23 versus 26).

➤ Résultats sur le critère de jugement principal : la réponse ACR 20 à S30

L'analyse dans la population PP a montré que le taux de réponse ACR 20 à S30 était de 64,1% avec FLIXABI et de 66% avec REMICADE. La différence était de -1,88% avec un intervalle de confiance à 95% [-10,26% ; 6,51%] compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-15%; 15%]. L'analyse en ITT a confirmé ces résultats.

⁷ Source rapport d'étude clinique

Tableau 2. Taux de répondeurs ACR 20 à S30 – Analyse PP et ITT

| Groupes de traitement | n/N (%) | Différence ajustée entre les traitements IC95% |
|---|----------------|--|
| Population PP = 478 patients | | |
| infliximab biosimilaire (FLIXABI) | 148/231 (64,1) | -1,88% [-10,26%; 6,51%] |
| infliximab de référence (REMICADE) | 163/247 (66) | |
| Population ITT (population randomisée)* = 583 patients | | |
| infliximab biosimilaire (FLIXABI) | 161/290 (55,5) | -2,95% [-10,88%; 4,97%] |
| infliximab de référence (REMICADE) | 173/293 (59,0) | |

Un patient n'a pas été inclus car n'ayant pas reçu le traitement

Remarque sur ce résultat :

- le taux de réponse ACR 20 observé avec REMICADE dans cette étude 66% a été supérieur au taux de réponse attendu de 50% utilisé pour l'hypothèse d'équivalence et le calcul du nombre de sujets nécessaires ;
- la Commission réitère la même remarque que pour l'étude PLANETRA ayant évalué les autres biosimilaires d'infliximab, la marge d'équivalence choisie arbitrairement (15%) est très large car elle permet potentiellement une perte d'efficacité non négligeable à savoir 50% de l'efficacité de REMICADE versus placebo. Une marge à 10% paraît plus cliniquement acceptable (permettant de conserver 70% de l'effet versus placebo et impliquant une perte d'efficacité maximale de 30%).

➤ Résultats sur les critères secondaires (réponse ACR 50,70, DAS28, réponse EULAR) et résultats de l'extension ouverte à 54 semaines

Les résultats sur les critères secondaires et les résultats à 54 semaines ont confirmé que l'efficacité de FLIXABI est comparable à celle de REMICADE.

07.3 Tolérance

Données de tolérance issues des études cliniques :

Les données de tolérance du biosimilaire FLIXABI de REMICADE (infliximab) sont issues des 2 études cliniques précédemment décrites.

L'étude chez les volontaires sains n'apporte que des données de tolérance à court terme : 53 patients ayant reçu une dose unique de FLIXABI et suivis pendant une courte durée (10 semaines). Au total, 50,9% des volontaires sains ayant reçu FLIXABI ont eu un événement indésirable (EI) versus 39,6% de ceux ayant reçu REMICADE UE et 43,4% REMICADE USA. Les EI les plus fréquents ont été les rhinopharyngites (11,3% avec FLIXABI versus 7,5% avec REMICADE UE et 5,7% REMICADE USA) et les céphalées (respectivement 9,4%, 11,3% et 13,2%). Une borréliose considérée comme liée à FLIXABI a été rapportée comme EI grave. L'incidence globale des événements indésirables liés au médicament évalué a été de 47,2% (25/53) avec FLIXABI et de 26,4% (14/53) avec REMICADE UE.

Au cours de l'étude de phase III d'équivalence d'efficacité d'une durée d'environ 1 an (exposition moyenne de 282,2 jours avec FLIXABI et 287,8 jours avec REMICADE), qui permet de mieux documenter la tolérance, 64,5% des patients traités par FLIXABI et 66,2% de ceux traités par REMICADE ont eu des EI. La proportion d'EI ayant conduit à un arrêt prématuré du traitement a été de 10,3% avec FLIXABI et de 8,2% avec REMICADE.

Parmi les EI survenus au cours du traitement, la proportion d'EI sévères a été de 8,6% versus 6,8%, celle des EI jugés liés au traitement a été de 24,1% versus 23,5%. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été : les infections (6,6% dans le groupe FLIXABI et 9,2% dans le groupe REMICADE), les troubles cutanés (4,8% versus 5,8%), les anomalies des paramètres biologiques (7,2% versus 1,7%). L'incidence des infections sévères a été de 4,1% avec FLIXABI et de 2,4%

avec REMICADE UE. Celle de la tuberculose latente respectivement de 6,6% (19 événements) et de 7,2% (21 événements).

La proportion des EI graves a été de 10% versus 10,6%. Parmi les EI graves, on note une aggravation des signes ou une poussée de la polyarthrite rhumatoïde (3 patients par groupe), une pneumonie (3 cas versus 2 cas). Un décès a été rapporté avec REMICADE (un arrêt cardiopulmonaire en raison d'une bronchopneumonie et insuffisance ventriculaire gauche), il n'a pas été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté avec FLIXABI. Deux cas de cancers (sein, prostate) ont été rapportés avec FLIXABI, aucun avec REMICADE.

Données en termes d'immunogénicité :

Dans l'étude pharmacocinétique, la présence d'anticorps anti-infliximab détectés après l'injection (à J29 ou J71) a été de 47,2% (25/53) avec FLIXABI, 37,7% (20/53) avec REMICADE UE et 37,7% (20/53) avec REMICADE USA. Chez les volontaires sains ayant des anticorps anti-infliximab, l'incidence des anticorps neutralisants a été plus importante avec REMICADE UE qu'avec FLIXABI. Elle a été de 56% (14/25) avec FLIXABI, 70% (14/20) avec REMICADE UE et 35% (7/20) avec REMICADE USA.

Tableau 3. Incidence des anticorps anti-infliximab et des anticorps neutralisants – étude pharmacocinétique

| | | | FLIXABI (N=53) | REMICADE Europe (N=53) | REMICADE Etats-Unis (N=53) |
|---------------------------|-----------------|--------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Anticorps anti-infliximab | Jour 1 pré-dose | Positif | 0/53 (0,0) | 0/53 (0,0) | 0/53 (0,0) |
| | | Négatif | 53/53 (100,0) | 53/53 (100,0) | 53/53 (100,0) |
| | Jour 29 | Positif | 2/53 (3,8) | 0/53 (0,0) | 1/53 (1,9) |
| | | Négatif | 51/53 (96,2) | 53/53 (100,0) | 52/53 (98,1) |
| | Jour 71 | Positif | 25/53 (47,2) | 20/53 (37,7) | 20/53 (37,7) |
| | | Négatif | 28/53 (52,8) | 33/53 (62,3) | 33/53 (62,3) |
| Post-dose | Positif | 25/53 (47,2) | 20/53 (37,7) | 20/53 (37,7) | |
| Anticorps neutralisants | Jour 1 pré-dose | Positif | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | | Négatif | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | Jour 29 | Positif | 1/2 (50,0) | 0/0 | 0/1 (0,0) |
| | | Négatif | 1/2 (50,0) | 0/0 | 1/1 (100,0) |
| | Jour 71 | Positif | 14/25 (56,0) | 14/20 (70,0) | 7/20 (35,0) |
| | | Négatif | 11/25 (44,0) | 6/20 (30,0) | 13/20 (65,0) |

Il n'a pas été mis en évidence d'impact marqué de ces différences d'incidence des anticorps sur les paramètres pharmacocinétiques, cf. tableau 4.

Tableau 4. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre FLIXABI et REMICADE UE selon le statut d'anticorps.

| Statut anticorps | Paramètres pharmacocinétiques | Rapport FLIXABI versus REMICADE UE ⁸ |
|------------------------------------|--|---|
| Anticorps anti-infliximab négatifs | AUC _{inf} (h µg/mL), IC[90%] | 1,013 [0,911 ; 1,127] |
| | AUC _{last} (h µg/mL), IC[90%] | 1,022[0,936;1,117] |
| | C _{max} (µg/mL) , IC[90%] | 1,019 [0,957 ; 1,086] |
| Anticorps anti-infliximab positifs | AUC _{inf} (h µg/mL), IC[90%] | 1,009 [0,902 ; 1,128] |
| | AUC _{last} (h µg/mL), IC[90%] | 1,006[0,902;1,122] |
| | C _{max} (µg/mL), IC[90%] | 0,994 [0,938 ; 1,054] |

⁸ La marge de biosimilarité était de [0,8 ; 1,25]

Dans l'étude de phase III, à la semaine 54, l'incidence globale des anticorps anti-infliximab⁹ a été de 62,4% (179/287) chez les patients traités par FLIXABI et de 57,5% (168/292) chez ceux traités par REMICADE.

Tableau 5. Incidence des anticorps anti-infliximab et anticorps neutralisants - Etude SB2-G31-RA

| n (%) | | FLIXABI N=290 | REMICADE N=293 |
|-------------------|---------------------------|------------------|-------------------|
| Semaine 0 | Anticorps anti-médicament | 5/290 (1,7%) | 7/293 (2,4%) |
| | Anticorps neutralisants | 0/5 (0%) | 0/7 (0%) |
| Semaine 30 global | Anticorps anti-médicament | 158/287 (55,1%) | 145/292 (49,7%) |
| | Anticorps neutralisants | 146/158 (92,4%) | 130/145 (89,7%) |
| Semaine 54 global | Anticorps anti-médicament | 179/287 (62,4%) | 168/292 (57,5%) |
| | Anticorps neutralisants | 166/179 (92,7%) | 147/168 (87,5%) |

Les résultats des analyses en sous-groupe selon le statut des anticorps (à interpréter avec prudence compte tenu de leur faible puissance liée au faible effectif) n'ont pas mis en évidence de différence cliniquement pertinente en termes d'impact des anticorps sur l'efficacité (réponse ACR) et la pharmacocinétique (clairance et demi-vie) entre le groupe REMICADE et le groupe FLIXABI¹⁰.

Tableau 6. Réponse ACR 20 selon le statut d'anticorps – étude SB2-G31-RA, analyse PP

| | | n/N (%) | Différence ajustée entre les traitements IC95% |
|------------------------------------|-------------|----------------|---|
| Anticorps anti-infliximab positifs | FLIXABI | 72/127 (56,7%) | -0,88% [-12,63; 10,87%] |
| | REMICADE UE | 74/126 (58,7%) | |
| Anticorps anti-infliximab négatifs | FLIXABI | 76/104 (73,1%) | -1,57[-13,23%; 10,08%] |
| | REMICADE UE | 89/121 (73,6%) | |

Une analyse de l'impact des anticorps en termes de tolérance a été conduite. L'incidence des EI a été plus faible avec FLIXABI qu'avec REMICADE (60,2% vs 72,6%) dans le sous-groupe négatif et comparable (62,6% vs 60,1%) dans le sous-groupe positif. Comme attendu et déjà mentionné dans le RCP de REMICADE, il a été confirmé que l'incidence des hypersensibilités et réactions à la perfusion était plus élevée chez les patients ayant développé des anticorps anti-infliximab aussi bien avec FLIXABI qu'avec REMICADE. Aucune différence n'a été mise en évidence sur la proportion de patients ayant nécessité une augmentation de la posologie dans les 2 groupes de traitement.

07.4 Plan de gestion des risques

Le Plan de Gestion des Risques de FLIXABI comporte les risques identifiés, potentiels ou pour lesquels des données sont manquantes. Un résumé est présenté ci-après.

⁹ Le résultat a été considéré comme positif si le patient a eu une fois post-injection des anticorps anti-infliximab indépendamment de son statut à l'inclusion.

¹⁰ EPAR

| | |
|---|---|
| Risques importants identifiés – toutes indications | Réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients porteurs du virus Insuffisance cardiaque congestive Infections opportunistes Infections graves, y compris le sepsis (à l'exception des infections opportunistes et de la tuberculose) Tuberculose Maladie sérique (réactions d'hypersensibilité retardées) Réactions hématologiques Réactions de type lupus Maladies démyélinisantes du système nerveux central Lymphome (non HSTCL) Atteintes hépatobiliaires Formes rares de lymphomes (lymphome hépatosplénique à cellules T) Abscessus intestinal ou périanal (dans la Maladie de Crohn) Réactions graves à la perfusion lors d'un traitement de ré-induction suivant une poussée de la maladie Sarcoïdose ou réactions de type sarcoïdose Cancer pédiatrique Leucémie Réaction d'hypersensibilité aiguë (incluant le choc anaphylactique) Mélanome Carcinome à cellules de Merkel Tuberculose active et agranulocytose chez les enfants pour lesquels les mères ont été exposées à Flixabi au cours de la grossesse Cancer du col de l'utérus |
| Risques importants potentiels – toutes indications | Tumeurs malignes (excluant lymphome, HSTCL, Cancer pédiatrique, Leucémie, mélanome, Carcinome à cellules de Merkel, Cancer du col de l'utérus) Carcinome /dysplasie du colon (dans la RCH) Cancer de la peau (excluant mélanome et carcinome à cellules de Merkel) Exposition à FLIXABI pendant la grossesse Réactions à la perfusion associées à un raccourcissement de la durée de la perfusion Immunogénicité |
| Informations manquantes importantes | Données de tolérance à long terme chez les patients adultes atteints de RCH, Rhumatisme Psoriasique ou Psoriasis Données de tolérance à long terme chez les enfants atteints de Maladie de Crohn et RCH Données de tolérance à long terme chez les enfants Données de tolérance chez les enfants < 6 ans Utilisation de Flixabi chez les femmes allaitantes |

Dans le cadre de ce PGR, il est prévu l'inclusion de FLIXABI dans des registres de suivi des patients déjà existants :

- registre national suédois ARTIS (Anti-Rheumatic Therapies In Sweden) pour le suivi des événements indésirables chez les patients traités par biomédicaments
- registre anglais mis en œuvre par la British Society for Rheumatology Biologics Register (BSBRBR-RA) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
- registre allemand RABBIT: observation à long terme des traitements biologiques de la polyarthrite rhumatoïde
- registre espagnol BIOBADASER (Spanish Registry of Adverse Events of Biological Therapies).

07.5 Résumé & discussion

Dans une étude de phase I, réalisée chez 159 volontaires sains, l'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'inflximab (FLIXABI) par rapport au médicament biologique de référence (REMICADE) a été démontrée.

Dans une deuxième étude de phase III, contrôlée, randomisée en double aveugle, réalisée chez 584 patients (population randomisée) atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par MTX, la différence observée entre FLIXABI et REMICADE en termes de taux de répondeurs ACR 20 à S 30 a été incluse dans la marge d'équivalence prédéfinie [-15;+15], que ce soit dans l'analyse en PP [-1,88% (-10,26%; 6,51%)] ou dans l'analyse en ITT [-2,95% [-10,88%,4,97%]] démontrant leur équivalence. Comme dans les études ayant évalué les autres biosimilaires, le choix de la marge d'équivalence peut être discuté. Les résultats sur les critères secondaires et les résultats à 52 semaines ont confirmé que l'efficacité de FLIXABI est comparable à celle de REMICADE.

Globalement, les effets indésirables rapportés avec FLIXABI et REMICADE ont été conformes en nature à ceux attendus selon le RCP de REMICADE.

Concernant l'immunogénicité, il a été mis en évidence une différence numérique en termes de proportion d'anticorps anti-infliximab chez les patients traités par FLIXABI comparés à ceux traités par REMICADE UE (différence de 9,5% dans l'étude de phase I et de 4,9% dans l'étude de phase III), sans toutefois de traduction clinique notable. Aucun impact cliniquement pertinent n'a été mis en évidence en termes d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance. Le risque d'immunogénicité est un risque important potentiel suivi dans le plan de gestion des risques (PGR).

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée, mais considérant la démonstration de similarité entre FLIXABI et REMICADE faite dans la polyarthrite rhumatoïde, l'AMM de FLIXABI a été extrapolée aux autres indications thérapeutiques de REMICADE [en rhumatologie, en plus de la polyarthrite rhumatoïde, au rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante), en dermatologie (psoriasis en plaques), en gastroentérologie (maladie de Crohn et RCH) et en pédiatrie (maladie de Crohn et RCH)].

Des registres de suivi sont prévus dans le cadre du PGR.

07.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, deux études ont été proposées par le laboratoire et ont été incluses dans le cadre du PGR :

- l'étude SB2-G31-RA, qui est actuellement en cours. Il s'agit d'une étude de Phase III, randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de FLIXABI comparé à REMICADE chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère malgré un traitement par méthotrexate. La durée du suivi est de 78 semaines, l'étude est en cours et le rapport d'étude sera disponible en fin 2016.
- une étude observationnelle prospective en rhumatologie et en gastroentérologie, qui est en préparation. Elle aura pour objectif l'évaluation de la tolérance, l'efficacité et l'immunogénicité de FLIXABI comparé à REMICADE chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou de maladie de Crohn.

07.7 Place dans la stratégie thérapeutique

Au même titre qu'INFLECTRA et REMSIMA, en tant que médicament biosimilaire de REMICADE, FLIXABI a la même place que REMICADE dans la stratégie thérapeutique dans chacune de ses indications à savoir :

7.7.1 Polyarthrite rhumatoïde

- Traitement de 2^{ème} intention, en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.
- Traitement de 1^{ère} intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde naïves de méthotrexate¹¹
- FLIXABI peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

7.7.2 Rhumatisme psoriasique

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

7.7.3 Spondylarthrite ankylosante

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

7.7.4 Psoriasis en plaques de l'adulte

FLIXABI est un traitement de recours chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave, 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..

7.7.5 Maladie de Crohn de l'adulte

Traitement de deuxième intention des formes modérées à sévères actives et des formes actives fistulisées après échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

7.7.6 RCH adulte

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

7.7.7 Maladie de Crohn de l'enfant

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

¹¹ En cours de réévaluation

7.7.8 RCH de l'enfant

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

Etat des lieux réglementaire :

Selon le récent rapport de l'ANSM relatif aux biosimilaires¹² : « Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée. Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
2. il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée. »

A la date de rédaction de ce document, le décret d'application de l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2014 est en attente de publication.

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

¹² ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

Le service médical rendu par FLIXABI est identique à celui de REMICADE et de ses deux autres biosimilaires INFLECTRA et REMSIMA dans leurs indications :

8.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Dans une étude, l'équivalence de FLIXABI à REMICADE en termes de taux de répondeurs ACR20 a été démontrée. Il n'a pas été mis en lumière avec FLIXABI d'effets indésirables non répertoriés dans le RCP de REMICADE. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de FLIXABI est du même ordre que celui de REMICADE, à savoir important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▶ En tant que biosimilaire de REMICADE, la place de FLIXABI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle de REMICADE dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
 - ▶ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de FLIXABI sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLIXABI est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

8.1.2 Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et psoriasis en plaques

- ▶ Le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale sont des maladies chroniques, qui, dans certaines de leurs formes, peuvent être graves et invalidantes. Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▶ L'efficacité et la tolérance de FLIXABI n'ont pas été évaluées dans ces indications. Cependant, une AMM lui a été accordée en tant que biosimilaire de REMICADE dans ces indications par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans la PR et sur la base de données précliniques. Le rapport efficacité/effets indésirables de FLIXABI est du même ordre que celui de REMICADE, à savoir important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▶ En tant que biosimilaire de REMICADE, la place de FLIXABI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle de REMICADE et de ses autres biosimilaires INFLECTRA et REMSIMA dans ces indications.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
 - ▶ Intérêt de santé publique
En tant que biosimilaire de REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de FLIXABI sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLIXABI est important dans le traitement du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante.

Dans le traitement du psoriasis, il est important chez les patients 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.

Il est insuffisant pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.

8.1.3 MICI (maladie de Crohn et RCH) chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent

► La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies inflammatoires chroniques et invalidantes qui peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et/ou exposer les malades à des complications graves. Chez l'enfant et l'adolescent, le principal facteur de gravité est lié au risque de retard de croissance staturo-pondérale souvent associé à un retard pubertaire.

► Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de FLIXABI dans ces indications. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans la PR ainsi que sur la base de données précliniques, l'AMM a été octroyée à FLIXABI dans le traitement de la maladie de Crohn et de la RCH en tant que biosimilaire de REMICADE. Le rapport efficacité/effets indésirables de FLIXABI est du même ordre que celui de REMICADE, à savoir important.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► FLIXABI comme REMICADE et ses autres biosimilaires est un traitement de deuxième intention.

► Il existe peu d'alternatives médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLIXABI est important dans ces indications.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

08.3 Population cible

Dans chacune des indications, la population cible de FLIXABI est identique à celle estimée pour REMICADE par la Commission :

8.3.1 Polyarthrite rhumatoïde

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

La population cible chez les naïfs de MTX sera déterminée lors de la réévaluation de REMICADE.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Saraux¹³), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAMTS sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France.

¹³ Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 :1427-1430.
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 34/39
Avis 2

Selon cette source, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2013 de 207 550¹⁴. Au cours des trois dernières années, une augmentation respective de 4,8%, 6,2% et de 3,4% des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personne en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme de d'environ 5% par an, le nombre de personne en ALD pour PR serait d'environ 217 928 en 2014 et 228 824 en 2015.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 260 000 le nombre de personnes atteints de PR grave évolutive en France en 2015.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement (avis d'expert).

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par FLIXABI est au maximum comprise **entre 21 000 et 28 000 patients**.

8.3.2 Rhumatisme psoriasique

La population cible de FLIXABI est représentée par les patients atteints de « rhumatisme psoriasique actif lorsque la réponse au traitement de fond antérieur a été inadéquate »¹⁵.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)¹⁶ 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 1^{er} janvier 2015 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 51,5 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 98 000 patients (estimation comprise entre 41 000 et 180 000 personnes).

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 7 300 et 11 800 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 FLIXABI dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait **au maximum de 12 000 patients**.

8.3.3 Spondylarthrite ankylosante

La population cible de FLIXABI est représentée par les patients adultes atteints de spondylarthrite en échec des AINS¹⁷.

¹⁴ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence. Disponible en ligne : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2013.php>.

¹⁵ Avis COSENTYX mai 2016.

¹⁶ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

¹⁷ Avis COSENTYX Avril 2016.

En l'absence de données épidémiologiques plus récentes, la population cible de FLIXABI comme celle des autres médicaments biologiques est estimée sur la base de l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie en 2001¹⁸. Dans cette enquête, le taux de prévalence ajusté des spondylarthrites ankylosantes a été estimé à 0,08% (IC 95 % : 0,03 à 0,15) soit en appliquant cette prévalence à la population française adulte entre 15 500 et 78 000 patients.

D'après les données de l'assurance maladie¹⁹, 86 300 patients affiliés au régime général étaient pris en charge pour une spondylarthrite ankylosante au 31/12/2014 soit extrapolé à la population française près de 98 500 patients.

Selon les experts, environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement par traitement de fond biologique soit entre 6 000 et 15 000 patients.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de FLIXABI dans la spondylarthrite ankylosante. Elle serait **au maximum de 15 000 patients**.

8.3.4 Psoriasis en plaques

La population cible de FLIXABI est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui sont en échec aux autres traitements systémiques.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).

Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3%) issue de la littérature.

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

8.3.5 Maladie de Crohn

Adulte

La population cible de FLIXABI dans cette indication est représentée par les patients adultes atteints de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs et de la maladie de Crohn active fistulisée n'ayant pas répondu malgré un traitement conventionnel.

Selon la base de données ORPHANET²⁰, la prévalence de la maladie de Crohn en France était estimée à 110/100 000 en 2000. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1er janvier 2016 (France entière : 51 811 400), la population française métropolitaine âgée de plus de 18 ans et touchée par la maladie de Crohn peut être estimée à 57 000 patients. « Sur la base des données épidémiologiques disponibles, on estime que 6 à 30% des patients sont réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. »

La population relevant d'un traitement anti TNF, dont FLIXABI serait donc comprise entre **3 420 et 17 100 patients**.

Parmi ces patients, la part des formes modérées ne peut être définie avec précision faute de données épidémiologiques. Selon avis d'expert, environ 25% des patients auraient des fistules.

¹⁸ Saraux A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 ; 64 : 1431-35.

¹⁹ Prévalence des ALD au 31 décembre 2014. www.ameli.fr

²⁰ Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003

Enfant

Dans cette indication, la population cible de FLIXABI correspond aux enfants de 6 à 17 ans atteints de maladie de Crohn active, sévère, réfractaires aux traitements conventionnels.

L'incidence annuelle de la maladie de Crohn chez l'enfant en France peut être estimée à partir du registre EPIMAD à 2,3 pour 100 000²¹. En appliquant ce chiffre à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans (données INSEE bilan démographique au 1er janvier 2016 France métropolitaine, 10 012 400), la population d'enfants atteints de maladie de Crohn peut être estimée à **230 nouveaux cas par an**. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de malades sévères non répondeurs aux traitements conventionnels, susceptibles d'être traités par FLIXABI.

8.3.6 Rectocolite hémorragique

Adulte

La population susceptible d'être traitée par FLIXABI correspond aux patients adultes ayant une RCH active modérée à sévère et n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Selon les données de l'assurance maladie relatives à l'ALD 24 pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, au 31 décembre 2011, le taux de prévalence de la RCH serait de 96 pour 100 000 habitants correspondant à environ 63 000 patients en France²².

Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF.

En conclusion :

La population cible de FLIXABI dans la RCH de l'adulte, active, modérée à sévère en échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs peut être estimée au maximum à **9 500 patients**.

Enfant

La population cible de FLIXABI dans son indication pédiatrique est représentée par les patients âgés de 6 à 17 ans atteints de forme de rectocolite hémorragique active sévère qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou lorsque ces derniers sont mal tolérés ou contre-indiqués.

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

Son incidence a été estimée à partir du registre EPIMAD à environ 0,8/100 000 en population pédiatrique ce qui, extrapolé à la population française âgée de 6 à 17 ans au 1er janvier 2016 (données INSEE bilan démographique au 1er janvier 2016 France métropolitaine, 10 012 400), représenterait environ 80 nouveaux cas par an.

En l'absence de données épidémiologiques précises, la part des formes actives, sévères en échec des corticoïdes et des immunomodulateurs qui relèvent d'un traitement par l'infliximab est difficile à évaluer mais peut être approchée en se basant sur l'avis des experts. La part d'enfants atteints de RCH résistants au traitement de première ligne est estimée entre 25 et 30% (15% chez l'adulte). On peut donc estimer que la population pédiatrique représenterait **23 nouveaux patients par an**. »

²¹ Avis REMICADE de 2009

²² Avis REMICADE du 07 mai 2014

En conclusion, la population cible de FLIXABI est estimée au maximum à :

- **28 000** patients atteints de polyarthrite rhumatoïde,
- **12 000** patients atteints de rhumatisme psoriasique,
- **11 000** patients atteints de spondylarthrite ankylosante,
- **10 000** patients atteints de psoriasis en plaques,
- **17 000** patients adultes atteints de maladie de Crohn et **230** nouveaux cas pédiatriques par an
- **9500** patients adultes atteints de RCH et **23** nouveaux cas pédiatriques par an (**770** enfants et adolescents cas-prévalents).

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne :

Un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- **polyarthrite rhumatoïde**²³
- **rhumatisme psoriasique**
- **spondylarthrite ankylosante**
- **maladie de Crohn de l'adulte et de l'enfant**
- **rectocolite hémorragique de l'adulte et de l'enfant**

Dans l'indication psoriasis :

Un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre de remboursement restreint dans le : « traitement du 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.»
- et **un avis défavorable** à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans le psoriasis chez les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de toutes les études prévues dans le cadre du PGR dès qu'ils seront disponibles.

Comme pour les autres médicaments biologiques et les autres biosimilaires d'infliximab, la Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

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

²³ L'indication chez les patients naïfs de MTX sera réévaluée.

domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite :

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

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