



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 25 mai 2016 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques¹.

golimumab

SIMPONI 50 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 1 (CIP : 34009 397 307 4 5)

SIMPONI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 397 309 7 4)

SIMPONI 100 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boîte de 1 (CIP : 34009 275 683 1 2)

SIMPONI 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 275 684 8 0)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	L04AB06 (anti-TNF)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

¹ Un médicament biologique est 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.

Indication concernée	<p>« Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »</p>
----------------------	---

SMR	Important
ASMR	Dans la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et /ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, les anti-TNF sont des médicaments de deuxième intention en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS. Le golimumab (SIMPONI) est une alternative à l'étanercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA) et au certolizumab (CIMZIA), autres anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication.</p> <p>En l'absence de donnée l'ayant comparé aux autres anti-TNF qui sont ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de le hiérarchiser par rapport à ces traitements. Dans le cadre de la stratégie thérapeutique rotationnelle recommandée en cas d'échec d'un anti-TNF, le golimumab représente une option thérapeutique supplémentaire. Il s'administre par voie sous-cutanée une fois par mois selon son RCP.</p>
Population cible	4100 patients

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	01/10/2009 (centralisée) : AMM dans les indications en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante) 19/09/2013 : extension d'indication à la RCH 22/06/2015 : extension à la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie et hépatologie. Médicament d'exception
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB06 golimumab

02 CONTEXTE

SIMPONI (golimumab) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et prises en charge à l'hôpital depuis août 2012 dans ses indications en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante). Dans ces indications, son SMR a été jugé important et il ne lui a pas été reconnu d'ASMR (avis du 1^{er} février 2012). SIMPONI a aussi obtenu une extension de sa prise en charge en gastro-entérologie, dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH), avec un SMR important et pas d'ASMR (avis de février 2014).

La présente évaluation a pour objet l'examen d'une demande d'extension de sa prise en charge dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) avec des signes objectifs d'inflammation, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS (extension d'AMM obtenue le 22 juin 2015).

Trois autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept) ont aussi une AMM dans la spondyloarthrite axiale non radiographique et ont été évalués par la Commission dans cette indication (cf. rubrique 6.1 pour le rappel de leurs SMR et ASMR). Seul l'infliximab ne dispose pas de cette indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Rhumatologie :

« Polyarthrite rhumatoïde (PR)

SIMPONI, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde 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.

Rhumatisme psoriasique (RP)

SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique 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.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

SIMPONI 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.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)

SIMPONI est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Note : le libellé d'indication est identique à celui des autres anti-TNF.

Gastro-entérologie :

« Rectocolite hémorragique

SIMPONI 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. »

04 POSOLOGIE

« SIMPONI 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai. Chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg. »

Il convient de se reporter au RCP pour le rappel des posologies dans les autres indications.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La spondyloarthrite (anciennement dénommée spondylarthropathie) regroupe différentes entités rhumatologiques d'expression clinique variée (spondyloarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites accompagnant des entérocolopathies, spondylarthropathies indifférenciées). Des recommandations françaises relatives à la prise en charge de la spondyloarthrite ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2014².

L'objectif de la prise en charge est de réduire la douleur et la raideur rachidienne, de ce fait, de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie, d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation en 1^{ère} intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Les traitements de fond (ex : sulfasalazine, méthotrexate) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Dans la spondylarthrite ankylosante, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab, golimumab) ont une AMM après échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS. On ne dispose pas à l'heure actuelle, d'élément permettant de hiérarchiser ces différents anti-TNF compte tenu de l'absence de données de comparaison directe.

Dans les spondyloarthrites axiales actives sévères non étayées par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, 4 anti-TNF : l'adalimumab, le certolizumab, l'étanercept et désormais le golimumab ont une AMM en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS.

Selon les recommandations de la SFR, chez les patients atteints de spondyloarthrite ayant une perte de réponse, une inefficacité primaire ou une intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique. Cette proposition de rotation s'appuie sur : « des données observationnelles issues de cohortes et de registres pour les spondyloarthrites axiales qui montrent que le taux de maintien d'un second anti-TNF est proche, mais inférieur à celui de l'utilisation en première ligne ; par contre, le taux de maintien d'un troisième anti-TNF est moins bon ».

Le golimumab est le troisième anticorps monoclonal anti-TNF à avoir une AMM dans la prise en charge des spondyloarthrites axiales.

A l'heure actuelle, en cas d'échec des AINS et des anti-TNF, il n'y a pas d'alternative.

Compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux médicaments actuellement disponibles, il existe dans la SpA, un besoin de nouveau médicament.

² Wendling D et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des trois autres anti-TNF indiqués dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques (cf. tableau 1).

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents de SIMPONI dans la SpA non radiographique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
HUMIRA S.C. adalimumab Abbvie	Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.	20/02/2013 (extension d'indication) 16/03/2016 (Renouvellement)	Important	L'extension d'indication dans la forme non radiographique ne modifie pas « l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) » attribuée à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1.
CIMZIA S.C. certolizumab pegol UCB Pharma	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) et la Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	09/07/2014	Important	Prenant en compte : - l'efficacité de CIMZIA versus placebo, - l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 30% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude AS001, - l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, la Commission de la transparence considère que CIMZIA (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab).
ENBREL S.C. étanercept Pfizer	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	17/06/2015	Important	Prenant en compte : - l'efficacité d'ENBREL versus placebo, - l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 25% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude 1031, - l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, la Commission de la transparence considère que ENBREL (étanercept) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HUMIRA (adalimumab) et à CIMZIA (certolizumab pégol) dans la prise en charge des patients atteints de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas d'échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les trois anti-TNF cités dans le tableau 1.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les informations transmises par le laboratoire, les spécialités SIMPONI sont prises en charge dans leur nouvelle indication SpA axiale NR dans 10 pays.

Tableau 2. Statut de prise en charge de SIMPONI dans l'union européenne.

Statut de prise en charge			
Pays	Oui / non / en cours	Date de début de prise en charge	Périmètre (indication) et conditions particulières
Suède	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Portugal	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Danemark	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Espagne	Oui	Mars 2016	Indication de l'AMM
Irlande	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Slovénie	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM Prescription réservée à certains spécialistes.
Norvège	Oui	23/06/2015	Indication de l'AMM
Italie	En cours d'évaluation		
Belgique	En cours d'évaluation	-	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'efficacité du golimumab dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans une étude clinique de phase III versus placebo : GO-AHEAD. Cette étude ayant débuté le 22 février 2012, la comparaison à un autre anti-TNF n'était pas possible dans la mesure où aucun des médicaments de cette classe n'avait une AMM dans cette indication (l'AMM de l'adalimumab date du 23/07/2012, celle du certolizumab du 18/10/2013 et celle de l'étanercept 28/07/2014).

Tableau 3. Présentation de l'étude GO-AHEAD

Etude GO-AHEAD ³	
Type de l'étude	Contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	<p>Début en février 2012. Phase en double aveugle de 16 semaines suivie d'une phase ouverte de 44 semaines. Durée totale de l'étude : 60 semaines.</p> <p>Le dossier fourni par le laboratoire porte uniquement sur les données validées par l'EMA dans le cadre de l'obtention de l'AMM soit les données à 24 semaines. Les données de suivi à 60 semaines sont disponibles et sont en cours d'évaluation à l'EMA, elles n'ont pas été versées au dossier.</p>
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du golimumab (GLM) 50 mg administré toutes les 4 semaines par voie sous cutanée (SC) par rapport au placebo dans le traitement de la SpA axiale NR.
Critères d'inclusion ⁴	<p>- Age ≥ 18 et ≤ 45 ans - Diagnostic de SpA axiale active avec un début des symptômes ≤ 5 ans et rachialgie ≥ 3 mois, répondant aux critères de la classification ASAS de la SpA axiale a) ou b) a) <u>Inflammation active à l'IRM suggérant une sacro-illite associée à une SpA et au moins l'une des caractéristiques de SpA suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rachialgie inflammatoire, définie par la présence d'au moins 4 des 5 paramètres suivants <ul style="list-style-type: none"> ○ âge d'apparition des symptômes < 40 ans ○ début insidieux ○ amélioration des symptômes à l'exercice ○ absence d'amélioration des symptômes au repos ○ douleur nocturne (avec amélioration au lever) • Arthrite diagnostiquée par un médecin • Enthésite diagnostiquée par un médecin : douleur spontanée ou à l'examen de la zone d'insertion du tendon d'Achille ou du fascia plantaire sur le calcanéum • Dactylite diagnostiquée par un médecin • Psoriasis diagnostiqué par un médecin • Antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) diagnostiquée par un médecin • Antécédent d'uvéite confirmée par un ophtalmologue • Bonne réponse aux AINS (définie comme une « rachialgie disparue ou nettement améliorée 24-48h après une dose maximale d'AINS ») • Antécédent familial (premier ou second degré) de SpA (SA, psoriasis, uvéite aigue, arthrite réactionnelle, MICI) • CRP supérieure à la valeur normale haute • Présence du gène HLA-B27 <p>b) <u>Présence du gène HLA-B27 et au moins 2 des caractéristiques de SpA suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rachialgie inflammatoire, définie comme précédemment • Arthrite diagnostiquée par un médecin • Enthésite diagnostiquée par un médecin • Dactylite • Psoriasis diagnostiqué par un médecin • MICI diagnostiquée par un médecin • Antécédent d'uvéite confirmée par un ophtalmologue • Bonne réponse aux AINS (définition précédente) • Antécédent familial de SpA (définition précédente) • CRP supérieure à la valeur normale haute • Activité élevée de la maladie à la sélection et à l'inclusion définie par une douleur rachidienne ≥ 40 mm et un score BASDAI ≥ 40 mm (EVA 100 mm) • AINS : réponse inadéquate aux AINS après 30 jours d'un traitement à dose maximale, ou intolérance, toxicité ou contre-indication à l'utilisation pendant 30 jours d'AINS à dose maximale recommandée

³ J Sieper et al. "A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 16-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis". Arthritis & Rheumatology, Early Online 2015.

⁴ Les critères d'inclusion très larges pouvaient conduire à inclure des patients sans sacro-illite à l'IRM et sans signes objectifs d'inflammation, des limites de stratification ont été définies afin de contrôler leur proportion.

	<ul style="list-style-type: none"> Tuberculose (TB) : pas d'antécédent de TB active ou latente non traitée, pas de signes ou symptômes de TB active avec confirmation par radiographie thoracique, pas de contact récent avec une personne ayant une TB active Critères généraux : consentement éclairé écrit et signé, contraception obligatoire.
Parmi les critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Traitement antérieur par anti-TNF ou autre médicament biologique Sacro-iliite bilatérale de Grade 2 ou unilatérale de Grade 3 ou 4
Cadre et lieu de l'étude	52 centres (dont plusieurs centres en Europe mais aucun centre en France)
Traitements	<p><u>schéma thérapeutique</u> Au cours de la période en double aveugle (16 semaines), les patients ont été randomisés pour recevoir : - GLM 50 mg administré par voie SC au premier jour puis à S4, 8 et 12 - placebo administré par voie SC au premier jour puis à S 4, 8 et 12. Des traitements concomitants ont été autorisés (AINS à une dose stable depuis au moins 1 mois, anti acides analgésiques) Au cours de la période ouverte : tous les patients ont été traités par GLM 50 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48.</p> <p><u>traitements concomitants</u> Des traitements concomitants par un nouvel AINS, MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine, injection de corticostéroïdes limitée à deux sites étaient autorisés.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients obtenant une réponse ASAS 20⁵ à la semaine 16
Critères de jugement secondaires⁶	<p>De nombreux critères de jugement secondaires ont été évalués. Une approche hiérarchique permettant de prendre en compte l'inflation du risque alpha a été mise en œuvre sur 4 critères secondaires selon l'ordre prédéfini suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Réponse ASAS 40⁷ à S16 BASDAI 50⁸ à S16, ASAS rémission partielle à S16⁹, Variation du score SPARCC¹⁰ à l'IRM pour les articulations sacro-iliaques à S16 <p>D'autres critères secondaires ont été testés mais sans méthode d'ajustement pour prendre en compte la multiplicité des analyses.</p>
Taille de l'échantillon	Sur la base de l'hypothèse d'un taux de répondeurs de 25% dans le groupe placebo estimé à partir de l'étude ayant évalué le GLM dans la spondylarthrite ankylosante, 100 patients par groupe de traitement ont été jugés nécessaires pour mettre en évidence une différence d'effet clinique de 26% entre le GLM et le placebo avec une puissance d'au moins 95%.
Méthode de randomisation	<p>Stratification selon la présence ou l'absence de sacro-iliite à l'IRM et le niveau de CRP (supérieur ou inférieur à la limite normale supérieure de 9,0 mg/L).</p> <p>Les patients sans preuve de sacro-iliite visible à l'IRM étaient limités à 50% de la population sélectionnée et les patients ayant une CRP à un niveau normal étaient limités à 60% de la population totale.</p>
Analyses	<p>Analyse du critère principal et des critères secondaires selon un ordre séquentiel préétabli en raison de la multiplicité des analyses.</p> <p>La population d'analyse du critère principal était celle randomisée ayant reçu au moins une</p>

⁵ L'ASAS 20 correspond à une amélioration relative $\geq 20\%$ et une augmentation absolue ≥ 10 mm (sur une échelle EVA de 100 mm) dans au moins 3 des 4 domaines suivants, sans dégradation $\geq 20\%$ ou d'une unité du domaine restant : EVA globale du patient, douleur axiale (BASDAI question 2), BASFI, inflammation (moyenne des deux dernières questions du BASDAI sur l'intensité et la durée des douleurs matinales)

⁶ Source plan d'analyse statistique

⁷ L'ASAS 40 correspond à une amélioration relative $\geq 40\%$ et une augmentation absolue ≥ 20 mm (sur une échelle EVA de 100 mm)

⁸ BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) : indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. BASDAI 50 : amélioration d'au moins 50% du score BASDAI par rapport à l'inclusion

⁹ Rémission ASAS partielle : obtenir un score ≤ 20 mm dans chacun des quatre domaines de l'ASAS 20

¹⁰ SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) : échelle de score validée basée sur l'utilisation de l'IRM pour scorer le degré d'inflammation et de dommage structural à la fois au niveau du rachis (zones thoracique, cervicale et lombaire) et au niveau des articulations sacro-iliaques. Le score SPARCC-IRM pour les sacro-iliaques a une échelle variant de 0 à 72 et le score SPARCC IRM pour le rachis de 0 à 108. Pour les Spa axiales non radiographiques, une IRM est considérée positive lorsque le score SPARCC IRM est ≥ 2 pour à la fois les articulations sacro-iliaques et le rachis

dose de traitement (full analysis set).

Une analyse prévue au protocole (suite à un amendement avant levée de l'aveugle) a été réalisée dans le sous-groupe de patients ayant une CRP supérieure à la normale (>9 mg/L) et/ou une suspicion de sacro-iliite à l'IRM lors de la randomisation.

Résultats

Au total, 393 patients ont été sélectionnés. Parmi eux, 195 n'ont pas été inclus en raison :

- d'un échec à la sélection (n=173),
- d'une atteinte des limites présélectionnées des critères de stratification¹¹ dans l'un des deux groupes (n=12),
- d'un retrait du consentement (n=8),
- d'une décision médicale (n=2).

Sur les 198 patients restants, 98 ont été randomisés dans le groupe GLM et 100 dans le groupe placebo. Un patient du groupe GLM n'a reçu aucune dose de traitement et n'a pas été inclus dans les analyses. La population d'analyse de l'efficacité au cours de la période double-aveugle a donc porté sur 97 patients du groupe GLM et 100 patients du groupe placebo soit un total de 197 patients.

Caractéristiques des patients

La majorité des patients étaient des hommes (57,1%), âgés en moyenne de 31,2 ± 7,2 ans, la durée moyenne du diagnostic de leur SpA était inférieure à 1 an pour 66,7% d'entre-eux. La proportion de patients ayant une CRP > 9 mg/L (> limite normale) était de 40,9%, la valeur moyenne de la CRP était de 14 mg/L, une sacro-iliite était présente à l'IRM chez 66,7%, l'antigène HLA-B27 a été mis en évidence chez 82,3%. Le score BASDAI était en moyenne de 6,49 ± 1,52, le score EVA moyen pour la douleur dorsale de 6,81 ± 1,73, le score moyen d'activité ASDAS¹² de 3,5 ± 0,9, le BASFI¹³ moyen de 5 ± 2,45.

La proportion de patients recevant des AINS et continuant à les recevoir au cours de l'étude a été de 81%. Aucun patient n'avait été traité par anti-TNF.

Arrêt de traitement

Sur les 197 patients traités, 7 ont arrêté le traitement avant la semaine 16 : 4 (2%) du groupe GLM pour événement indésirable, perte de suivi, retrait du consentement et 3 (1,5%) du groupe placebo pour non-observance, retrait de consentement.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 16, la proportion de patients répondeurs ASAS 20 a été de 71,1% avec le GLM 50 versus 40% avec le placebo, soit différence absolue de 31,2% (IC95% : [17,5% ; 43,6%]) statistiquement significative (p<0,0001).

Résultats sur les critères secondaires

La supériorité du GLM 50 mg au placebo a été mise en évidence en termes de :

- réponse ASAS 40 (différence de 33,8% ; IC 95% : [20,4% ; 46,1%] en faveur du GLM par rapport au placebo, p<0,0001),

¹¹ Pour rappel, les patients sans preuve de sacro-iliite visible à l'IRM étaient limités à 50% et ceux ayant une CRP à un niveau normal étaient limités à 60%.

¹² Score d'activité de la SA (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) pondère 5 variables mesurables de l'activité de la pathologie. Une valeur inférieure à 1,3 permet de dire que la maladie est inactive, tandis qu'un seuil supérieur à 2,1 caractérise une activité élevée et un seuil supérieur à 3,5 une activité très élevée. Une amélioration du score supérieure à 1,1 est une réponse cliniquement pertinente, tandis qu'une amélioration supérieure à 2,0 est une réponse clinique majeure.

¹³ Index fonctionnel de la SA (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) évalue le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100

- réponse BASDAI 50 (différence de 28% [14,4 ; 40,6], $p < 0,0001$),
- rémission partielle ASAS (différence de 15,2% [3,2% ; 27,1%], $p = 0,0136$,
- degré de l'inflammation et du dommage structural au niveau des articulations sacro-iliaques évalués à l'IRM par le score SPARCC-IRM-SI (réduction de -5,3 avec GLM vs -0,9 avec le placebo, $p < 0,0001$;
- amélioration de la qualité de vie, notamment de la composante physique du score SF-36 (différence de 6,56 points [4,28 ; 8,83], $p < 0,0001$) et la composante mentale (différence de 4,24 points [1,42 ; 7,07], $p = 0,0034$).

La supériorité du GLM au placebo a aussi été mise en évidence sur de multiples autres critères secondaires à l'exception des critères secondaires suivants : le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et l'augmentation de l'ampliation thoracique.

Autres résultats

Analyse en sous-groupe :

Les résultats de l'analyse en sous-groupe prévue au protocole¹⁴ (réalisée chez les patients ayant une CRP > 9 mg/L et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM lors de la randomisation) ont suggéré la supériorité du GLM par rapport au placebo. La proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à 16 semaines a été significativement plus importante dans le groupe GLM que dans le groupe placebo (76,9% vs 37,5%), soit une différence absolue de 39,6% (IC95% : [24,6% ; 52,6%], $p < 0,0001$).

Ce sous-groupe a inclus 80% des patients de l'étude (158 patients dont 78 dans le bras GLM et 80 dans le bras placebo). Compte tenu du profil de tolérance des anti-TNF qui inclut des effets indésirables graves, l'EMA n'a accordé l'AMM¹⁵ au golimumab que dans ce sous-groupe afin de ne pas exposer au traitement par golimumab les patients n'ayant pas de signes objectifs d'inflammation (CRP normale et/ou pas de sacro-iliite à l'IRM) contrairement aux critères de sélection des patients de l'étude Go-AHEAD qui étaient plus larges et permettaient d'inclure ce type de patients.

Données de suivi de la phase ouverte :

L'analyse descriptive des données intermédiaires de la phase de suivi ouverte a suggéré un maintien de l'efficacité du GLM à 24 semaines. Parmi les 69 patients du groupe GLM ayant obtenu une réponse ASAS 20 à S16, 66 (95,7%) ont obtenu une réponse ASAS 20 à S 24.

Les données de suivi à 60 semaines sont disponibles et sont en cours d'évaluation à l'EMA, elles n'ont pas été versées au dossier.

¹⁴ Mais sans mise en œuvre d'une méthode d'ajustement du risque alpha

¹⁵ Même libellé d'indication que les autres anti-TNF

Tableau 4. Principaux résultats de la phase principale double-aveugle de l'étude GO-AHEAD

Principaux résultats de l'étude GO-AHEAD ¹⁶				
Résultats sur les signes et symptômes				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation = population AMM	
	Placebo	GLM 50 mg	Placebo	GLM 50 mg
Nombre de patients randomisés et traités	100	97	80	78
Répondeurs, % de patients				
ASAS 20 (critère principal)	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6¹⁷	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM				
	Placebo	GLM 50 mg	Placebo	GLM 50 mg
nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	- 0,9	- 5,3**	- 1,2	- 6,4**
** p < 0,0001 pour les comparaisons GLM vs placebo				
* p < 0,05 pour les comparaisons GLM vs placebo				

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude clinique versus placebo

L'exposition totale (phase double aveugle et suivi) a été en moyenne de 397,4 jours dont 109 jours (28 à 112 jours) pour la phase double aveugle.

Pendant la période en double aveugle (semaines 0-16)

La proportion de patients qui ont rapporté des événements indésirables (EI) a été de 41,2% dans le groupe GLM et de 47% dans le groupe placebo. Celle des EI liés au traitement a été respectivement de 13,4% versus 17%. Les EI les plus fréquents par système-organes ont été les infections (24,7% vs 23% respectivement), les affections gastro-intestinales (8,2% vs 15%) et les affections du système nerveux central (10,3% vs 11%).

Trois EI graves dont un dans le groupe GLM ont été rapportés mais n'ont pas été considérés comme liés au traitement. Trois patients dont 1 dans le groupe GLM ont arrêté le traitement pour EI.

Pour 3 patients du groupe GLM, une augmentation des ALAT a été observée mais n'a pas été considérée comme liée au traitement par l'investigateur (dont 2 avec une intensité faible et résolue, et 1 avec une intensité forte et non résolue à la fin de l'étude chez un patient alcoolique). Quatre patients ont développé des anticorps anti-golimumab.

¹⁶ J Sieper et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 16-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis ». Arthritis Rheumatol, Early Online 2015.

¹⁷ amélioration de 20% dans 5 des 6 domaines suivants : les quatre domaines du critère ASAS (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité, inflammation), plus la mobilité (évaluée par le BASMI) et l'inflammation (évaluée par la mesure du taux de CRP). A la différence des scores ASAS 20, 50 ou 70 basés uniquement sur le ressenti du patient, et donc strictement subjectifs, le score ASAS 5/6 comporte deux critères objectifs (BASMI et CRP).

Pendant la période ouverte (semaines 16-48)

A la semaine 24, 45,5% des patients ayant participé à la phase de suivi ouverte ont eu des EI.

Les EI les plus fréquents ont été les infections. Cinq EI graves ont été rapportés dont une migraine et une infection bactérienne jugée reliée au traitement. Trois patients ont arrêté le traitement pour EI.

Le profil de tolérance du GLM dans la SPA non radiographique n'est pas apparu différent de celui connu dans les autres indications.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du dernier PSUR de SIMPONI qui couvrait la période du 7 avril 2013 au 6 avril 2014. Sur cette période, aucune information de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirables du golimumab n'a été identifiée. Le signal de dermatite bulleuse a été ajouté comme effet indésirable sur la base des données de commercialisation.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du golimumab-GLM (SIMPONI) dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (définie selon les critères de la classification ASAS), active (BASDAI, et EVA douleurs dorsales ≥ 4) malgré un traitement optimal par AINS, n'ayant jamais été traitée par anti-TNF ou autre traitement de fond biologique ont été évaluées dans une étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle. La comparaison à un autre anti-TNF n'était pas réalisable compte tenu de la date de mise en place de l'étude et de celle de l'obtention d'AMM pour les anti-TNF dans cette indication.

Le diagnostic pour l'inclusion dans l'étude était basé sur la présence d'une douleur dorsale depuis plus de 3 mois et soit une IRM suggérant une sacro-ilite soit un test HLA B27 positif associé à des critères cliniques prédéfinis. Cela a conduit à inclure des patients sans signes objectifs d'inflammation (proportion toutefois limitée compte tenu de critères de stratification prédéfinis : 20% de l'effectif). A noter que compte tenu du profil de tolérance du golimumab incluant des effets indésirables graves, son AMM comme celle de tous les autres anti-TNF est limitée aux patients ayant des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'IRM, ces patients représentaient 80% de l'effectif de l'étude.

Un total de 197 patients a été randomisé pour être traités pendant 16 semaines par le golimumab à la posologie de 50 mg administré toutes les 4 semaines (97 patients) ou placebo (100 patients). Parmi eux, 81% ont reçu un traitement concomitant par AINS. Ils avaient en moyenne $31,2 \pm 7,2$ ans, une maladie diagnostiquée depuis moins d'1 an pour 66,7% d'entre-eux. Une proportion de 40,9% avaient une CRP > 9 mg/L, 66,7% une sacro-ilite à l'IRM et 82,3% l'antigène HLA-B27. Aucun patient n'avait été préalablement traité par un autre anti-TNF.

A la semaine 16, les patients ont été inclus dans une phase d'extension ouverte au cours de laquelle ils ont été traités par GLM 50 mg/4 semaines jusqu'à la semaine 48.

La proportion de patients répondeurs ASAS 20 à la semaine 16 (critère de jugement principal) a été de 71,1% dans le groupe GLM versus 40% dans le groupe placebo, soit une différence de 31,2%, $p < 0,0001$. L'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo attendue de 26% utilisée pour calculer le nombre de sujets nécessaires de l'étude a donc été atteinte. Le taux de réponse sous placebo (40%) a été élevé, presque le double de celui attendu (25%). Dans la sous-population des patients ayant des signes objectifs d'inflammation, la différence a été de 39,6% (IC95% : [24,6% ; 52,6%], $p < 0,0001$).

On peut regretter le choix de l'ASAS 20 comme critère de jugement principal, l'ASAS 40, critère plus contraignant aurait été intéressant car plus cliniquement pertinent. Il a été évalué dans cette

étude en tant que critère secondaire (il a été utilisé comme critère principal dans les études ayant évalué l'adalimumab et l'éta nercept).

La supériorité du GLM au placebo a aussi été mise en évidence sur les très nombreux critères de jugement secondaires de cette étude sauf sur le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et l'augmentation de l'ampliation thoracique.

Le GLM a été supérieur au placebo dans le sous-groupe des patients ayant des signes objectifs d'inflammation à savoir une CRP > 9 mg/L et/ou une suspicion de sacro-iliite à l'IRM lors de la randomisation.

SIMPONI n'a pu être comparé autres anti-TNF indiqués dans la spondyloarthrite axiale non radiographique, à savoir l'adalimumab, le certolizumab pégol ou l'éta nercept car ces derniers n'avaient pas encore l'AMM. Aucune proposition de comparaison indirecte n'a été fournie par le laboratoire.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication. Les données de tolérance à long terme restent limitées pour le golimumab.

L'EMA a considéré que les données relatives à la durée du traitement chez les patients ayant une maladie inactive suite au traitement par golimumab étaient limitées. De même que les données d'efficacité et de tolérance d'une reprise du traitement par golimumab après un épisode inflammatoire. Aussi, une étude a été demandée (cf. ci-dessous, chapitre 8.4).

08.4 Programme d'études

L'EMA a demandé, dans le cadre du PGR européen, la réalisation d'une étude de phase IV, randomisée, en double aveugle, versus placebo dont l'objectif sera de caractériser l'efficacité et la tolérance du golimumab après arrêt et reprise du traitement par rapport à un traitement continu (incluant une réduction de la posologie) chez les patients atteints de SpA axiale NR.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, les anti-TNF sont des médicaments de deuxième intention en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS. Le golimumab (SIMPONI) est une alternative à l'éta nercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA) et au certolizumab (CIMZIA), autres anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication.

En l'absence de donnée l'ayant comparé aux autres anti-TNF qui sont ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de le hiérarchiser par rapport à ces traitements. Dans le cadre de la stratégie thérapeutique rotationnelle recommandée en cas d'échec d'un anti-TNF, le golimumab représente une option thérapeutique supplémentaire. Il s'administre par voie sous-cutanée une fois par mois selon son RCP.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le golimumab¹⁸ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹⁸ cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

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

010.1 Service Médical Rendu

▮ La spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.

▮ Ces spécialités sont des traitements de fond à visée symptomatique.

▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.

▮ Il existe 3 alternatives thérapeutiques dans cette indication : l'adalimumab (HUMIRA), le certolizumab pegol (CIMZIA) et l'éta nercept (ENBREL).

▮ SIMPONI est un traitement de deuxième intention, après échec ou en cas d'intolérance ou contre-indication aux AINS.

▮ Intérêt de santé publique :

Tenant compte du :

- poids faible sur la santé publique des patients répondant de façon insuffisante aux AINS en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie ;
- du besoin de santé publique,
- des données disponibles d'efficacité non comparatives versus traitement actif notamment autres anti-TNF,

il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de la spécialité SIMPONI dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SIMPONI est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et /ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, éta nercept).

010.3 Population cible

La population cible de SIMPONI dans son extension d'indication est définie par les patients atteints de spondyloarthrite axiale (SpA) sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante (SA), mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.

Les données épidémiologiques disponibles en France concernent principalement la spondylarthrite ankylosante compte-tenu de l'utilisation récente des critères de classification de la SpA.

Une approche de la population cible de SIMPONI peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001¹⁹. En effet, cette étude a estimé la prévalence des spondylarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3% (intervalle de confiance à 95% de 0,17 à 0,46). En appliquant cette prévalence à la population française au 1^{er} janvier 2015 estimée à 51 535 753 selon les derniers chiffres de l'INSEE, environ 154 500 personnes seraient atteintes de spondylarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19% (intervalle de confiance à 95% de 0,08 à 0,35). En considérant la population française au 1^{er} janvier 2015, 97 900 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondylarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondylarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de SpA (SA et SpA sans signes radiologiques) à 56 600 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60% seraient des spondyloarthrites non radiographiques et 40% des spondylarthrites ankylosantes (Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2009) soit 33 960 SpA non radiographique.

Selon les experts (avis de la Commission de la Transparence HUMIRA du 20 Février 2013, CIMZIA du 9 Juillet 2014 et avis ENBREL du 17 juin 2015), environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels tant dans la spondyloarthrite axiale non radiographique que dans la spondylarthrite ankylosante, soit environ 5 094 patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Par ailleurs, dans l'étude pivot GO-AHEAD ayant évalué SIMPONI dans son extension d'indication, 80% des patients avec spondyloarthrite axiale non radiographique sévère et active malgré un traitement par AINS avaient des signes objectifs d'inflammation (IRM et/ou CRP élevée).

Estimation

Sur la base de ces données, la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, sévère, avec des signes objectifs d'inflammation peut être estimée à environ **4100 patients**.

¹⁹ Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que SIMPONI est un médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase IV demandée par l'EMA dans le cadre du PGR de ces spécialités.