

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018***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)

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)
Indications concernées	«SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.»

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Insuffisant</u> au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.
ASMR	Sans objet.
ISP	SIMPONI n'est pas susceptible d'avoir un intérêt sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal de l'étude ayant comparé le golimumab + méthotrexate au méthotrexate + placebo, aucune démonstration de l'efficacité du golimumab chez les patients pédiatriques atteints d'AJIp ne peut être retenue. Il existe des alternatives thérapeutiques, autres biothérapies dont l'efficacité a été établie dans cette indication. En conséquence, la commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, le golimumab n'a pas de place dans la prise en charge de l'AJIp.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 01 octobre 2009 dans les indications en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante). 19/09/2013 : extension d'indication à la rectocolite hémorragique 22/06/2015 : extension d'indication à la spondyloarthrite axiale non radiographique 24/06/2016 : extension d'indication à l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire PGR
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, en gastro-entérologie, en hépatologie ou en pédiatrie. Médicament d'exception.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB06 golimumab

02 CONTEXTE

SIMPONI (golimumab) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 10 août 2012. Ses indications remboursables sont actuellement uniquement chez l'adulte : la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique (RP), la spondylarthrite ankylosante (SA), la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA ax NR) et la rectocolite hémorragique (RCH). Dans toutes ces indications, son SMR a été qualifié d'important et aucune ASMR ne lui a été attribuée par rapport aux autres anti-TNF.

Depuis, le 24 juin 2016, SIMPONI a obtenu une extension d'AMM pédiatrique pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp). Le laboratoire n'avait pas sollicité l'inscription dans cette indication.

Dans son avis du 30 novembre 2016, la Commission en a pris acte mais a émis le souhait qu'une demande de remboursement soit faite dans cette maladie rare pédiatrique, en particulier en raison d'une administration sous-cutanée mensuelle cf. paragraphe 8. La présente évaluation s'inscrit dans ce cadre.

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 MTX¹.

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).

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. »

Pédiatrie :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

« SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX. »

04 POSOLOGIE

« Posologie population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de SIMPONI chez les patients âgés de moins de 18 ans pour toute autre indication que l'AJIp n'ont pas été établies.

SIMPONI 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg.

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 enfants pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période. »

¹ Indication non remboursable, SMR insuffisant chez les patients naïfs de MTX.

05 BESOIN MEDICAL^{2,3,4}

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) est une maladie chronique rare de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans avec plus de 4 articulations atteintes durant les 6 premiers mois de la maladie. Elle comprend les formes d'arthrites avec facteur rhumatoïde négatif (y compris les oligoarticulaires étendues) et les formes à facteur rhumatoïde positif.

Le traitement de l'AJI polyarticulaire a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Deux anti-TNF: l'adalimumab et l'éтанercept, sont utilisés et ont l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec des autres traitements de fond. Ils sont disponibles sous forme sous-cutanée dès l'âge de 2 ans.

En dehors de ces deux anti-TNF, on dispose de deux autres biothérapies dans l'AJIp :

- un anti-IL 6, le tocilizumab (forme IV et SC) qui a l'AMM dans le traitement de l'AJIp, à partir de 2 ans, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX.
- un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T, l'abatacept (forme IV uniquement) qui a l'AMM chez les patients âgés de plus de 6 ans ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF.

Le besoin médical est actuellement couvert par 4 biothérapies dont 2 autres anti-TNF qui ont une AMM chez l'enfant dans l'AJIp.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments comparables de SIMPONI sont les autres médicaments biologiques ayant l'AMM dans l'AJIp à savoir :

- En cas d'intolérance ou de réponse inadéquate au MTX :
 - deux autres anti-TNF
 - ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires BENEPALI et ERELZI
 - HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires IMRALDI, AMGEVITA et HYRIMOZ.
 - un anti-IL 6
 - ROACTEMRA (tocilizumab), forme SC et IV.
- En cas de réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF:

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Arthrites Juvéniles Idiopathiques. Octobre 2017.

³ Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique : définition et classification. Arch Pédiatrie 2016;23:437-41.

⁴ Orphanet: Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avec facteur rhumatoïde [Internet].

- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, ORENCIA (abatacept) forme IV uniquement.

Pour le rappel de l'évaluation de ces médicaments cf. tableau 1.

Il existe des différences de schémas posologiques :

- l'étanercept par **voie SC une fois/semaine** (0,8 mg/kg sans dépasser 50 mg).
- l'adalimumab par **voie SC toutes les deux semaines** (24 mg/m² de surface corporelle, dose maximale de 20 mg pour les patients de 2 à 4 ans et 40 mg pour les 4 à 12 ans). A partir de 13 ans, 40 mg toutes les 2 semaines quelle que soit la surface corporelle.
- le tocilizumab par voie **IV toutes les 4 semaines** (10 mg/kg chez l'enfant de moins de 30 kg et 8 mg/kg à partir de 30 kg. Il s'administre aussi par voie **SC** en dose fixe de 162 mg **une fois toutes les deux semaines** chez les patients ≥ 30 kg ou 162 mg une fois **toutes les trois semaines** chez les patients < 30 kg.
- l'abatacept par **IV** à la dose de 10 mg/kg à J1, J15, J30 **puis tous les mois**.
- le golimumab par **voie SC une fois par mois** chez les enfants ≥ 40 kg.

Tableau 1. Rappel des indications et des principales évaluations des autres médicaments biologiques dans l'AJIp

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti-TNF					
ENBREL (étanercept) Pfizer	Arthrite juvénile idiopathique Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX. L'étanercept n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	02/10/2000 (inscription AJIp à partir de 4 ans)	Important pour le traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif)	ASMR II par rapport à la stratégie de prise en charge	Oui SS/Coll
ERELZI (etanercept) Sandoz		11/04/2012 (extension d'indication AJIp aux enfants de 2 à 3 ans)			
BENEPALI (étanercept) Biogen		19/07/2017	Important chez l'enfant et de l'adolescent <u>ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg</u>	En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport à la biothérapie de référence ENBREL	Oui SS/Coll
HUMIRA (adalimumab) Abbvie	Humira en association au MTX est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.	18/09/2013 (Extension d'indication arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire)	Important	En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ENBREL	Oui SS/Coll
HYRIMOZ (adalimumab) Sandoz		05/09/2018	Important	En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence HUMIRA (ASMR V)	Non En cours
AMGEVITA (adalimumab) Amgen		11/07/2018			Non En cours
IMRALDI (adalimumab) Biogen		11/07/2018			Non En cours
Anti-IL 6					
ROACTEMRA IV ROACTEMRA SC (tocilizumab) Roche	ROACTEMRA en association au MTX, est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus , qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.	23/07/2014	Important	ROACTEMRA IV n'apporte pas d'ASMR (V) dans la prise en charge.	Oui Coll
		03/10/2018		Roactemra SC est un complément de gamme qui n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport à ROACTEMRA IV	Non En cours

Co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (abatacept) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF.	05/01/2011	Important	ORENCIA en association au MTX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui Coll

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

- AMM : Europe, aucune demande dans l'AJl p déposée aux USA ou au Canada.
- Prise en charge :

Pays	Prise en charge de l'indication AJI		
	Date de début de prise en charge	Oui/ Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	2016	Oui	AMM
Luxembourg	2016	Oui	AMM
Norvège	2016	Oui	AMM
Danemark	2016	Oui	AMM
Finlande	2016	Oui	AMM
Suède	2016	Oui	AMM
Pays-Bas	2017	Oui	AMM
Roumanie	2017	Oui	AMM
République Tchèque	2017	Oui	AMM
Grèce	2018	Oui	AMM
Autriche	-	Non	Absence de demande de prise en charge
Belgique			
Bulgarie			
Croatie			
Estonie			
Hongrie			
Irlande			
Portugal			
Slovaquie			
Slovénie			
Royaume-Uni			
Espagne			

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

- Extension d'indication dans l'AJl p – SIMPONI 50 mg – avis du 30 novembre 2016

Date de l'avis (motif)	30 novembre 2016 Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale
Indications	SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.
Conclusion de la CT	La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité SIMPONI dans cette indication et rappelle que de ce fait ces spécialités ne sont pas remboursables et ne sont pas agréées aux collectivités dans l'indication : « en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX ». Toutefois, la Commission considère que : - les données cliniques fournies à l'appui des indications en rhumatologie pédiatrique ne sont pas exemptes de biais méthodologiques, lesquels n'induisent pas automatiquement l'octroi d'un service médical rendu insuffisant pour l'indication en question. - le choix du laboratoire prive les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX, d'une injection mensuelle à la place d'injections hebdomadaires ou bi-hebdomadaires (ENBREL) ou toutes les 2 semaines (HUMIRA). - si le laboratoire estime que le besoin est couvert dans cette indication pédiatrique, cela était

également le cas des autres indications remboursables de SIMPONI.

Par conséquent, la Commission souhaiterait que le laboratoire sollicite une demande de prise en charge de cette extension d'indication afin de l'évaluer en amont du prochain renouvellement d'inscription de SIMPONI.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

L'efficacité du golimumab -GLM dans le traitement de l'AJIp a été évaluée dans l'étude GO-KIDS. Cette étude a été conduite entre le 1^{er} décembre 2010 et le 31 mars 2014 (date de gel de la base le 10 octobre 2013) dans 33 centres dont aucun centre français. Elle a été réalisée versus placebo.

Etude GO-KIDS⁵

► **Objectif et méthode :**

Il s'agit d'une étude de phase III, de retrait⁶, d'une durée totale de 256 semaines, réalisée en 3 phases : une phase 1 ouverte de 16 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par GLM+MTX, une phase 2 randomisée double-aveugle versus placebo d'une durée de 32 semaines au cours de laquelle seuls les patients répondeurs ACR pédiatrique 30⁷ (ACR ped 30) ont été randomisés pour recevoir soit GLM+MTX ou le placebo, suivie d'une phase ouverte de suivi jusqu'à la semaine 256.

Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité clinique du GLM chez des enfants atteints d'AJIp active.

► **Critères d'inclusion :**

- patients âgés de 2 à <18 ans à l'entrée dans l'étude,
- avec une polyarthrite active AJI (facteur rhumatoïde positif ou négatif) d'au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude, ou une oligo-arthrite prolongée ou une AJI systémique sans symptômes systémiques mais avec des polyarthrites d'au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude ou une arthrite juvénile psoriasique ;
- avec une maladie active au moment de l'inclusion et avant la première injection définie selon les critères ACR (American College of Rheumatology) par la présence d'au moins 5 articulations ou plus actives, la présence de gonflements ou de limitations des mouvements, et par la présence de douleur et/ou de fragilité,

⁵ Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicenter, double-blind, randomized withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:21–29

⁶ Dans les essais de retrait (« withdrawal trial »), tous les patients reçoivent le traitement testé durant une certaine période puis celui-ci est arrêté et remplacé (retrait) par le placebo chez un certain nombre de patients déterminé par randomisation. Cette méthodologie a déjà été utilisée pour valider l'utilisation d'autres biothérapies chez l'enfant dans la même indication notamment le tocilizumab, l'étanercept et l'adalimumab. Cette méthodologie présente toutefois l'inconvénient de n'évaluer l'effet du traitement que chez les patients répondeurs (Ruperto et al, 2010⁶).

⁷ La réponse ACR pédiatrique 30 est un critère composite validé pour l'AJI. Elle représente l'amélioration de 30% pour au moins 3 des 6 paramètres suivants :

- jugement global du médecin (PGA) évalué sur une EVA de 0-100 mm,
 - jugement global du patient ou parent (VAS) évalué sur une EVA de 0-100 mm,
 - nombre d'articulations actives,
 - nombre d'articulations avec mouvement limité,
 - capacité fonctionnelle évalué par le CHAQ - Childhood Health Assessment Questionnaire et le CHQ (Child Health Questionnaire),
 - taux de sédimentation érythrocytaire
- et sans que plus d'un paramètre ne soit aggravé de plus de 30%.

- maladie active malgré l'utilisation du MTX pendant une durée ≥ 3 mois à une dose hebdomadaire comprise entre 10 et 30 mg/m², ≥ 15 mg/m² pour les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,67$.
- au maximum 20% de l'effectif pouvait avoir reçu au préalable un traitement par anti-TNF, 80% devaient être naïfs de biothérapie.
- si le patient était traité par corticoïde, il devait être à une dose stable ≤ 10 mg d'équivalent prednisone ou 0,20 mg/kg/j pendant au moins 4 semaines avant la 1^{ère} administration.
- si le patient était traité par AINS, il devait être à une dose stable depuis au moins 2 semaines avant la 1^{ère} administration.

► Traitements

Phase 1 :

Pendant la phase initiale ouverte, tous les patients ont reçu du GLM 30 mg/m² + MTX par voie SC toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 16. La dose maximale autorisée était de 50 mg.

À la semaine 12, afin de confirmer le choix du dosage des patients, une analyse intermédiaire des données pharmacocinétiques et de la réponse ACR ped 30 a été réalisée sur les 30 premiers patients inclus pour confirmer l'innocuité et l'efficacité du traitement par GLM à la dose étudiée.

Les patients non répondeurs ACR ped 30 à la fin de la phase initiale ouverte (semaine 16) ont été exclus de l'étude.

Phase 2, randomisée en double-aveugle : de la semaine 16 à la semaine 48

Les patients répondeurs ACR ped 30 à la fin de la phase initiale ouverte (semaine 16) ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir jusqu'à la semaine 48 soit :

- GLM 30 mg/m² administré par voie SC toutes les 4 semaines. Au cours de cette phase, aucune adaptation posologique du GLM n'était autorisée en cas de survenue d'une poussée chez les enfants de ce groupe.
- ou le placebo administré par voie SC toutes les 4 semaines. Les patients ayant une poussée au cours de cette phase changeaient alors de groupe de traitement pour recevoir du GLM 30 mg/m² par voie SC toutes les 4 semaines à la dose maximale de 50 mg.

Phase de suivi ouverte : de la semaine 49 à la semaine 256.

Avant la levée de l'aveugle, c'est-à-dire jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait terminé la phase en double aveugle, les patients entrant progressivement dans la phase de suivi à long terme ont continué de recevoir le traitement reçu lors de la phase en double aveugle.

Une fois l'aveugle levé :

- les patients du groupe GLM 30 mg/m² ont continué le traitement par GLM à la même dose,
- les patients du groupe placebo qui n'étaient pas en rémission clinique ont changé de traitement pour recevoir du GLM 30 mg/m² toutes les 4 semaines,
- les patients du groupe placebo qui étaient en rémission clinique ont été sortis de l'étude.

Tous les patients recevaient du MTX comme traitement concomitant et de l'acide folique. Les AINS ou corticoïdes par voie inhalée (mais pas les injections) étaient également autorisés.

► Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal d'efficacité était **le taux de répondeurs ACR pédiatrique 30 à la semaine 16 et sans poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48.**

La poussée était définie par l'ensemble des critères ci-dessous (critères cumulatifs) :

- dégradation $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères ACR ped et sans qu'il n'y ait d'amélioration $> 30\%$ de plus d'un des 6 critères de réponse à la semaine 16,
- si l'évaluation globale du clinicien ou du parent/patient correspondait à l'un des 3 critères ACR utilisé pour définir la poussée, une aggravation de plus de 20 mm depuis la semaine 16 devait être présente,
- si le nombre d'articulations actives ou d'articulations avec des limitations de mobilité était l'un des 3 critères de réponse ACR utilisé pour définir la poussée, une aggravation de plus de 2 articulations depuis la semaine 16 devait être présente,

- si le taux de sédimentation érythrocytaire était utilisé dans la définition de la poussée, l'aggravation du taux de sédimentation érythrocytaire devait être à un niveau au-dessus de la limite supérieure de la normale (20 mm/h). Si le taux de CRP était utilisé dans la définition de la poussée, l'aggravation du taux de CRP devait être à un niveau au-dessus de la limite supérieure de la normale (1 mg/dL ou 10 mg/L).

Un patient a été considéré comme ayant une poussée si au moins 1 épisode a été observé entre la semaine 16 et la semaine 48.

► Critères de jugement secondaires :

Trois critères de jugement secondaires ont été évalués selon une approche séquentielle hiérarchique à savoir :

- la proportion de **répondeurs ACR ped 30** à la semaine 16 et à la semaine 48 ;
- la proportion de sujets qui étaient répondeurs ACR ped 30 à la semaine 16 et qui avaient une **maladie inactive**⁸ à la semaine 48 ;
- la proportion de sujets qui étaient répondeurs ACR ped 30 à la semaine 16 et qui se trouvaient en **rémission clinique**⁹ telle que définie par le protocole pendant qu'ils étaient sous traitement pour l'AJI à la semaine 48.

► Analyses statistiques

➤ Calcul du nombre de sujets nécessaires

Sur la base d'une hypothèse d'une proportion de poussée au cours de la phase randomisée en double aveugle de 65% dans le groupe placebo + MTX et de 37% dans le groupe GLM 30 mg/m² + MTX, un total de 134 répondeurs à la semaine 16 a été jugé nécessaire à inclure dans la deuxième phase de l'étude (67 sujets dans chaque groupe) afin de montrer une différence significative entre les 2 groupes avec une puissance d'au moins 90%.

Ces pourcentages de poussées ont été estimés en se basant sur l'étude de phase III de l'adalimumab dans l'indication polyarthrite rhumatoïde juvénile.

A la semaine 0, 170 patients devaient être inclus pour obtenir un taux de réponse ACR ped 30 de 85% avec une puissance d'au moins 95% (IC95%= [0,79 ; 0,91] à la semaine 16).

Les analyses ont été réalisées en ITT. Deux analyses intermédiaires ont été réalisées sans gestion de l'inflation du risque alfa pour ces analyses :

- l'une sur les 30 premiers patients inclus (analyse d'efficacité, tolérance et pharmacocinétique à la semaine 8). Si plus de 8 des 30 patients inclus étaient répondeurs ACR 30 pédiatrique à S8 l'étude pouvait être poursuivie¹⁰.
- l'autre lorsqu'environ 120 patients ont atteint la semaine 16 afin de déterminer si les 134 patients répondeurs nécessaires à la phase de retrait de l'étude pourraient être obtenus.

Risque alpha fixé à 0,05 pour chacune des analyses, aucun ajustement pour multiplicité des analyses.

⁸ Une maladie inactive est définie par la présence de tous les critères suivants :

- absence d'articulation touchée par de l'arthrite sévère
- absence de fièvre, rashes, sérosité, splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphoadénopathies généralisées attribuable à l'AJI.
- absence d'uvéite active
- taux d'érythrocytes (<20 mm/heure) ou de CRP normal (<1.0 mg/dL ou <10 mg/L)
- évaluation globale par le clinicien indiquant l'absence de maladie active (≤5 mm sur l'échelle visuelle analogique)
- durée des raideurs matinales <15 minutes

⁹ La rémission clinique définie comme une maladie inactive à chaque visite non manquée sur une période ≥ 6 mois (24 semaines).

¹⁰ Les résultats de cette analyse intermédiaire n'ont pas été fournis. A noter qu'aucun ajustement afin de prendre en compte l'inflation du risque alpha n'a été mis en œuvre.

RESULTATS

Au total, 173 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de GLM 30 mg/m² + MTX toutes les 4 semaines, 19 patients n'ont pas terminé la phase 1 de 16 semaines en raison :

- d'un manque d'efficacité (14 patients)
- de la survenue d'un événement indésirable (4 patients)
- du retrait de consentement (1 patient).

Les 154 patients ayant obtenu une réponse ACR30 pédiatrique à S16 soit 89% des patients ont été randomisés pour recevoir soit le GLM+ placebo (n =78) ou le placebo + MTX (n=76).

Parmi les 76 patients randomisés dans le groupe placebo :

- 33 ont changé de traitement pour GLM 30 mg/m² au cours de la phase randomisée en double aveugle,
- et 43 sont restés dans le groupe placebo.

Un patient du groupe placebo + MTX a reçu du GLM 30 mg/m² + MTX mais n'a jamais été signalé.

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients randomisés sont décrites dans le tableau 2.

Les patients randomisés dans l'étude avaient en moyenne 11,2 ans et étaient majoritairement des filles (75,7%). La majorité des patients avaient une AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde négatif (52%). Le nombre médian d'articulations actives était de 12 et la CRP médiane de 0,17 mg/dl à l'inclusion. Environ 40% des patients avaient reçu du MTX pendant au moins 1 an à une posologie moyenne de 15 mg/semaine et 18% pendant au moins 3 ans, dose médiane de 15 mg/semaine. Vingt et un patients (12,1%) avaient déjà été exposés à des anti-TNF (étanercept pour 16 patients).

Tableau 2. Caractéristiques des patients randomisés dans l'étude GO-KIDS

	Placebo + MTX N=76	GLM 30 mg/m ² + MTX N=78	Total N=154
Sexe masculin	19 (25,0%)	19 (24,4%)	38 (24,7%)
Sexe féminin	57 (75,0%)	59 (75,6%)	116 (75,3%)
Blancs	67 (88,2%)	68 (87,2%)	135 (87,7%)
Autre	9 (11,8%)	8 (10,3%)	17 (11,0%)
Age moyen (ans)	11,1 (4,51)	11,1 (4,43)	11,1 (4,46)
Poids moyen (kg)	41,94 (18,50)	43,97 (21,80)	42,97(20,20)
Surface corporelle moyenne (m ²)	1,280 (0,394)	1,304 (0,436)	1,292 (0,415)
PR avec facteur rhumatoïde négatif	40 (52,6%)	37 (47,4%)	77 (50,0%)
PR avec facteur rhumatoïde positif	13 (17,1%)	18 (23,1%)	31 (20,1%)
Oligoarticulaire étendue	9 (11,8%)	12 (15,4%)	21 (13,6%)
Arthrite juvénile psoriasique	7 (9,2%)	8 (10,3%)	15 (9,7%)
Arthrite juvénile systémique	7 (9,2%)	3 (3,8%)	10 (6,5%)
CRP moyen N mg/dl (ET)	N =71 1,19 (2,43)	N=75 0,88 (1,94)	N= 146 1,03
Nombre moyen d'articulations atteintes d'arthrite sévère n (SD)	15 (10,63)	14,8 (9,19)	14,9 (9,90)
Nombre moyen d'articulations avec mobilité limitée n (SD)	11,6 (10,85)	12,3 (9,86)	11,9 (10,33)
Evaluation par le clinicien de l'activité de la maladie (échelle VAS 0 - 10 cm) Moyenne n (SD)	5,50 (1,970)	5,66 (1,805)	5,58 (1,884)
Evaluation par le patient de son bien-être général (échelle VAS 0-10 cm) Moyenne n (SD)	4,48 (2,252)	4,34 (2,463)	4,41 (2,355)
Evaluation par le patient de sa douleur (échelle VAS 0-10) Moyenne n (SD)	5,02 (2,432)	4,26 (2,779)	4,63 (2,633)
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Moyenne n (ET)	1,02 (0,673)	0,91 (0,740)	0,96 (0,708)

► Analyses intermédiaires prévues au protocole

○ 1^{ère} analyse intermédiaire à la semaine 8

Une première analyse intermédiaire a été effectuée lorsque les 30 premiers patients inclus ont atteint la semaine 8. A la semaine 8, 28 (93,3%) des 30 premiers patients inclus ont obtenu une réponse ACR ped 30. En l'absence d'ajustement du risque alpha, les résultats de cette analyse doivent être considérés comme exploratoires.

○ 2^{ème} analyse intermédiaire d'efficacité à la semaine 16

Une deuxième analyse intermédiaire a été effectuée lorsque les 120 premiers patients qui ont atteint la semaine 16 : 110 patients sur les 121 premiers patients atteignant la semaine 16 (90,9%) ont obtenu une réponse ACR pédiatrique 30. En l'absence d'ajustement du risque alpha, les résultats de cette analyse doivent être considérés comme exploratoires.

► Analyse sur le critère de jugement principal

La proportion de réponders ACR pédiatrique 30 à la semaine 16 n'ayant pas eu de poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48 a été de 59% avec le GLM+MTX et de 52,6% avec le placebo+MTX soit une différence non statistiquement significative.

Compte tenu de ce résultat non significatif sur le critère de jugement principal les résultats sur les critères de jugement secondaires ne peuvent être pris en compte. L'étude a été arrêtée prématurément en raison de ce résultat non statistiquement significatif.

► Données de suivi

A la semaine 48, un total de 145 patients sur les 154 patients randomisés dans l'étude (94,2%) ont été inclus dans la phase de suivi ouverte. A la date d'arrêt prématuré de l'étude, 129 patients avaient atteint la semaine 96, 1 patient avait atteint la semaine 168 et aucun patient n'avait terminé les 256 semaines de suivi initialement prévues. Leurs données ont été prises en compte pour la tolérance (cf. paragraphe 8.2).

09.2 Tolérance

Issues de l'étude clinique

Compte tenu de la méthodologie en retrait, tous les patients ont été exposés au golimumab (GLM) au cours de l'étude GO-KIDS. L'exposition moyenne pour les 154 patients randomisés a été de 12,88 administrations et la durée moyenne de suivi de 59,85 semaines.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI au cours de l'étude a été de 94,2% pour l'ensemble des patients randomisés. Les EI les plus fréquents ont été les infections, les troubles gastro-intestinaux, réactions au site d'administration et les troubles musculo-squelettiques. La proportion de patients ayant au moins un EI grave (EIG) a été de 22,7%. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été arthrite juvénile idiopathique (15 patients, 9,7%), arthrite (4 patients, 2,6%) et pneumonie. Des infections des voies respiratoires hautes et constipation ont été rapportées respectivement chez 2 patients (1,3%).

Pendant la phase double-aveugle, la proportion d'EI possiblement lié au traitement a été de 31,8% et la proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 3,9%.

Concernant les EI d'intérêt particulier, jusqu'à la semaine 48, des infections ont été rapportées chez 65,3% des patients inclus. Celle de réaction au site d'administration a été de 0,6% dont un seul cas ayant conduit à l'arrêt du traitement. Parmi les EI d'intérêt grave : un cas de réaction anaphylactique ayant conduit à l'arrêt du traitement, un cas d'hépatite toxique avec des transaminases \geq 5 fois la normale, un épisode de démyélinisation considéré comme probablement lié au traitement par l'investigateur ont été rapportés. Au total, 69 patients ont eu des anticorps anti-GLM, parmi ces patients 9 ont eu une réaction au site d'injection jugé non grave.

Issues des données de pharmacovigilance

Aucune analyse des données de pharmacovigilance spécifiques à la nouvelle indication AJIp n'a été fournie.

Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques de SIMPONI est commun à toutes ses indications et prévoit la surveillance de risques identifiés importants notamment les infections graves, les réactions graves d'hypersensibilité, les troubles hématologiques, le psoriasis, les cancers cutanés et potentiels notamment les affections malignes, l'hépatotoxicité grave, les erreurs médicamenteuses.

Il prévoit la mise en place d'un registre de suivi des patients traités pour AJIp.

09.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été fournie.

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du golimumab -GLM administré par voie sous-cutanée à la posologie de 30 mg/m² toutes les 4 semaines dans le traitement de l'AJIp ont été évaluées dans une étude de phase III (GO-KIDS) chez 173 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'AJIp (majoritairement la forme avec facteur rhumatoïde négatif 52%) active avec au moins 5 articulations actives et ayant eu une réponse inadéquate au méthotrexate. La proportion de patients ayant un antécédent de traitement par anti-TNF a été de 12,1%. Le taux de CRP moyen à l'inclusion était de 1,07 mg/ml, traduisant un syndrome inflammatoire de faible intensité.

Cette étude a été réalisée selon une méthodologie de retrait (sélection des patients répondeurs avant la randomisation) en 3 phases : une phase initiale ouverte au cours de laquelle tous les patients ont reçu GLM + MTX pendant 16 semaines, une phase randomisée en double aveugle contrôlée GLM versus placebo de 32 semaines uniquement chez les enfants ayant obtenu une réponse ACR ped 30 à la semaine 16 suivie d'une phase de suivi ouverte jusqu'à la semaine 256. Bien que cette méthodologie ait été utilisée dans les études ayant évalué les comparateurs (adalimumab, étanercept, abatacept, tocilizumab) dans le cadre de leurs développements pédiatriques, elle a l'inconvénient de n'apprécier la quantité d'effet du traitement évalué que chez les patients répondeurs ce qui induit une surestimation de l'effet.

A la semaine 16, 89% des patients inclus considérés comme répondeurs (soit 154/173 patients) ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement : 78 dans le groupe GLM 30 mg/m² + MTX et 76 dans le groupe placebo+MTX. A la semaine 48, 145/154 (94,2%) sont entrés dans la phase de suivi ouverte. L'évaluation du critère de jugement principal, critère composite défini par le nombre de patients ayant une réponse ACR ped 30 à la semaine 16 et n'ayant pas de poussée lors de la phase randomisée en double aveugle, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement : 59% avec GLM 30 mg/m² + MTX versus 52,6% avec placebo + MTX : (NS). La non-atteinte du critère de jugement principal d'efficacité a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude. L'ensemble des analyses effectuées sur les critères secondaires et les sous-groupes ne sont donc qu'exploratoires.

Le critère de jugement principal utilisé dans cette étude, bien que commun à celui des études ayant évalué les autres biothérapies est modeste compte tenu de l'objectif thérapeutique d'obtention de la rémission.

Le choix du placebo comme comparateur est regrettable dans la mesure où il existe de nombreuses alternatives dans cette indication. Au moment de la réalisation de l'étude GO-KIDS, la comparaison à un comparateur actif (autre biothérapie) était réalisable dans la mesure où l'étanercept dispose d'une AMM depuis 2000 dans cette indication. De plus, la supériorité des autres biothérapies au placebo a été démontrée dans des études de méthodologie similaire.

Concernant la tolérance, l'analyse des données de tolérance du GLM dans le traitement de l'AJIp n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance par rapport au profil de tolérance connu du

GLM chez l'adulte. Les événements indésirables observés sont cohérents avec le profil de tolérance connu du GLM à ce jour. Les infections et les réactions au site d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Au vu des données disponibles (supériorité non démontrée versus placebo), il n'est pas attendu un impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie de la spécialité SIMPONI dans la prise en charge des patients. En conséquence, SIMPONI n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical actuellement couvert par les autres biothérapies.

09.5 Programme d'études

Le plan de gestion des risques prévoit la mise en place d'un registre dans l'AJIp.

Des travaux sont en cours pour étendre l'indication de SIMPONI dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique aux enfants de moins de 40 kg impliquant la commercialisation d'une nouvelle présentation permettant une administration au mg/kg.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'AJI polyarticulaire a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Deux anti-TNF: l'adalimumab et l'étanercept, sont utilisés et ont l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec des autres traitements de fond. Ils sont disponibles sous forme sous-cutanée dès l'âge de 2 ans.

En dehors de ces deux anti-TNF, on dispose de deux autres biothérapies dans l'AJIp:

- un anti-IL 6, le tocilizumab (forme IV et SC) qui a l'AMM dans le traitement de l'AJIp, à partir de 2 ans, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX.
- un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T, l'abatacept (forme IV uniquement) qui a l'AMM chez les patients âgés de plus de 6 ans ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF.

Place de SIMPONI :

Compte tenu de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal de l'étude ayant comparé le golimumab +méthotrexate au méthotrexate +placebo, aucune démonstration de l'efficacité du golimumab chez les patients pédiatriques atteints d'AJIp ne peut être retenue.

Il existe des alternatives thérapeutiques, autres biothérapies dont l'efficacité a été établie dans cette indication.

En conséquence, la commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, le golimumab n'a pas de place dans la prise en charge de l'AJIp.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ SIMPONI entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Compte tenu de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal de l'étude ayant comparé le golimumab + méthotrexate au méthotrexate +placebo, aucune démonstration de l'efficacité du golimumab chez les patients pédiatriques atteints d'AJIp ne peut être retenue.
En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables du golimumab n'est pas établi dans l'AJIp.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment quatre autres biothérapies ayant démontré leur efficacité dans cette indication.
- ▶ En l'absence de démonstration de son efficacité, SIMPONI n'a pas de place dans la prise en charge de l'AJIp.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu de :
 - la gravité de l'arthrite juvénile idiopathique,
 - le nombre restreint de patients concernés (maladie rare),
 - le besoin médical actuellement couvert par d'autres biothérapies,
 - l'absence de réponse supplémentaire de SIMPONI au besoin médical déjà couvert compte tenu des résultats de l'étude versus placebo (différence non statistiquement significative sur le critère de jugement principal) et de l'absence de comparaison aux autres biothérapies,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins, SIMPONI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SIMPONI est insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.

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