



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 7 OCTOBRE 2020

infiximab

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

Nouvelles indications

► L'essentiel

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

Dans le psoriasis en plaques :

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

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Maladie de Crohn

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

Chez certains patients, il peut être observé une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α . Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en œuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α voire ajout d'immunosuppresseurs,
- changement pour un deuxième anti-TNF α ,
- voire reprise du premier anti-TNF α administré en cas d'échec d'un second anti-TNF α ,
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF α .

Le vedolizumab (anti-intégrine) et l'ustekinumab (anti-IL12/23) doivent être utilisés uniquement en 3^{ème} ligne (échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF α).

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

Place du médicament

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

Rectocolite hémorragique

Après échec ou intolérance aux traitements conventionnels topiques ou oraux (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs tels que azathioprine, méthotrexate), on a recours aux traitements systémiques biologiques en commençant par les anti-TNF α (2^{ème} ligne de traitement) : infliximab, adalimumab et golimumab.

Trois autres traitements systémiques biologiques sont disponibles : le vedolizumab (anti-intégrine) qui peut être prescrit en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement (après échec des anti-TNF α) et le tofacitinib (anti-JAK, voie orale) et l'ustekinumab (anti-IL12/IL23) en 3^{ème} ligne de traitement après échec des anti-TNF α ou du vedolizumab.

Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative.

Spécifiquement dans les formes graves de rectocolite hémorragique, après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine (hors AMM) ou l'infliximab peuvent être prescrits en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotal ou coloproctomie).

En pratique clinique, en cas d'absence de réponse, de perte de réponse (échappement) ou d'intolérance aux anti-TNF α , selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α ,
- recours à un autre anti-TNF α ,
- en dernière ligne, recours au vedolizumab et au tofacitinib.

Place du médicament

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

Spondylarthrite ankylosante

Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation en 1^{ère} intention des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient, jusqu'à dose maximale), uniquement à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles et la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Dans la spondylarthrite ankylosante, en cas d'échec des AINS, on dispose de 5 anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL17 (ixekizumab et secukinumab). En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF α , la rotation vers un second anti-TNF α ou le passage vers un anti-IL17 sont des alternatives jugées bénéfiques.

Place du médicament

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

Rhumatisme psoriasique

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales.

Concernant les traitements de fond conventionnels synthétiques : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En cas d'échec de ces traitements, des médicaments biologiques peuvent être proposés : les anti-TNF α (adalimumab, étanercept, certolizumab pegol et golimumab), un anti-IL12/23 (ustekinumab) et les anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab). On dispose également du tofacitinib (inhibiteurs de janus kinases).

Compte du recul d'environ 15 ans pour les anti-TNF α (AMM de l'étanercept datant de 2003) et de la démonstration d'une efficacité clinique sur l'atteinte périphérique et axiale et sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, les anti-TNF α doivent être privilégiés en 1^{ère} intention.

Dans certains cas particulier, l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4, l'aprémilast, peut être proposé. En cas d'inefficacité ou intolérance à un premier médicament biologique, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2^{ème} médicament biologique peut être envisagé.

Place du médicament

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

Psoriasis en plaques

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

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au méthotrexate, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNF α (adalimumab, étanercept), anti-interleukines anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (rizankizumab, guselkumab et tildrakizumab). L'adalimumab (anti-TNF α) et l'ustekinumab (anti-IL12/23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La

place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Place du médicament

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

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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

► **Recommandations particulières**

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

Comme mentionné dans le RCP, la Commission attire l'attention du prescripteur sur l'insuffisance des données concernant le passage des patients ayant reçu des perfusions intraveineuses d'infliximab supérieures à 5 mg/kg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien à la formulation sous-cutanée de l'infliximab (REMSIMA).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr