

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**SIMPONI** (golimumab), anti-TNF**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres anti-TNF dans :**

- la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate (MTX),
- le rhumatisme psoriasique,
- la spondylarthrite ankylosante.

Avis défavorable au remboursement dans la PR chez les adultes naïfs de MTX**L'essentiel**

- ▶ SIMPONI a l'AMM dans :
 - la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte, en association au méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, a été inadéquate ;
 - le rhumatisme psoriasique (RP) actif et évolutif, seul ou en association au MTX, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond a été inadéquate ;
 - la spondylarthrite ankylosante (SA) active et sévère, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.
- ▶ Dans ces trois indications, il n'a pas démontré d'avantage par rapport aux autres anti-TNF.
- ▶ Son intérêt clinique n'est pas établi dans la PR en association au MTX chez les adultes naïfs de MTX, en raison d'une absence de démonstration de meilleure réponse clinique par rapport au MTX seul et d'un faible recul en termes de tolérance.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde associe un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et un médicament de fond, particulièrement le MTX. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au MTX, on a recours soit à la substitution par un autre traitement de fond, soit à l'association de deux traitements de fond, soit à un anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab).
- Le traitement du rhumatisme psoriasique associe un AINS, avec ou sans antalgiques, à un traitement de fond, particulièrement le MTX. En cas d'inefficacité ou de non réponse au MTX, on a recours aux anti-TNF.
- Dans la spondylarthrite ankylosante en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à d'autres traitements (sulfasalazine, MTX...), on a recours aux anti-TNF.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - SIMPONI, administré en injection sous-cutanée mensuelle, constitue une alternative aux autres anti-TNF :
 - en association au MTX, dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant eu un échec à un traitement de fond anti-rhumatismal dont le MTX ;
 - seul ou en association au MTX, dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.
 - En association au MTX, il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la PR chez les patients naïfs de MTX

Données cliniques

- Dans la polyarthrite rhumatoïde, le golimumab (GLM) a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo.

- Chez 444 patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX, l'ajout de GLM au MTX a été supérieur au MTX seul sur le taux de répondeurs ACR 20 à 14 semaines [55,1 % avec GLM 50 mg/MTX *versus* 33,1 % avec placebo/MTX, $p = 0,001$], et sur l'amélioration du score HAQ à 24 semaines [-0,47 *versus* 0,13, $p < 0,001$]. Une méta-analyse de comparaison indirecte n'a pas mis en évidence de différence entre le GLM et les autres anti-TNF sur la réponse clinique (ACR 20, 50 et 70) des patients ayant une PR en échec des traitements de fond classiques.
- Chez 637 patients naïfs de méthotrexate, l'association GLM (50 et 100 mg)/MTX n'a pas été supérieure à l'association placebo/MTX sur la réponse ACR 50 à 24 semaines (critère principal), mais a été supérieure sur la variation du score de Sharp modifié par van der Heijde entre les semaines 0 et 52 (co-critère principal radiologique) [$0,74 \pm 5,23$ *versus* $1,37 \pm 4,56$; $p = 0,015$].
- Dans le rhumatisme psoriasique, le GLM (50 et 100 mg) a été comparé au placebo dans une étude randomisée en double aveugle chez 405 patients en échec d'un traitement antérieur ou actuel par un traitement de fond (MTX pour environ la moitié des patients) ou AINS. Les patients inclus pouvaient poursuivre leur traitement par MTX. Le GLM 50 mg (seul dosage validé par l'AMM) a été supérieur au placebo sur le taux de répondeurs ACR 20 à 14 semaines (critère principal) [47,9 % *versus* 8,8 %, $p < 0,001$] et sur la variation du score de Sharp modifié par van der Heijde entre les semaines 0 et 24 (co-critère principal radiologique) [$-0,09 \pm 1,32$ *versus* $-0,27 \pm 1,26$; $p = 0,015$].
- Dans la spondylarthrite ankylosante, le GLM (50 et 100 mg) a été comparé au placebo dans une étude randomisée en double aveugle pendant 24 semaines chez 356 patients. Les patients pouvaient poursuivre leur traitement de fond. Le GLM 50 mg a été supérieur au placebo sur le score ASAS 20 à 14 semaines (critère principal) : 59,4 % *versus* 21,8 %, $p < 0,001$. Une méta-analyse de comparaison indirecte n'a pas mis en évidence de différence entre le GLM et les autres anti-TNF.
- La tolérance semble comparable à celle des autres anti-TNF, avec notamment des risques d'infection dont des infections des voies respiratoires hautes (7,2 % *versus* 5,8 % avec placebo), de tumeur maligne dont les lymphomes (0,10 % *versus* 0 avec placebo) et les cancers de la peau autres que le mélanome (14 avec GLM vs 5 avec placebo). Les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes avec GLM qu'avec le placebo (5,8 % vs 2,2 %). Il en est de même pour l'augmentation des ALAT au cours de la spondylarthrite ankylosante (25,6 % vs 3,9 %) et pour la présence d'anticorps anti-golimumab (4 % vs 2,6 %). Les données de tolérance à long terme sont limitées. Les deux années de commercialisation dans le monde n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable non identifié dans les essais cliniques. En tout, 43 décès liés à une infection (30,9 %), une affection respiratoire (11,8 %) et une atteinte cardiaque (10,3 %) ont été rapportés chez les 61 085 patients traités par SIMPONI.

Conditions particulières de prescription

Médicament d'exception.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SIMPONI est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients en échec du MTX, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Le service médical rendu est insuffisant, au regard des thérapies disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients atteints de PR naïfs de MTX (absence de supériorité par rapport au MTX seul, faible recul en termes de tolérance).
- SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge de ces trois rhumatismes inflammatoires par rapport aux autres anti-TNF disponibles.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

