



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 JUIN 2021

infliximab

INFLECTRA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans :

- le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

01 CONTEXTE

La spécialité INFLECTRA (infiximab), biosimilaire de REMICADE (infiximab) a obtenu une AMM européenne centralisée le 10 septembre 2013.

En tant que médicament biosimilaire¹, INFLECTRA (infiximab) dispose du même dosage, de la même forme pharmaceutique, de la même voie d'administration et du même périmètre d'indications thérapeutiques que REMICADE (infiximab), la spécialité de référence.

En conformité avec les recommandations de l'EMA, une démonstration de la comparabilité préclinique ainsi que deux études cliniques comparatives versus REMICADE (infiximab) dont une étude de phase I d'équivalence de pharmacocinétique chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et une étude d'équivalence d'efficacité (phase III) par rapport à REMICADE (infiximab) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont permis au laboratoire d'obtenir une AMM étendue aux autres indications thérapeutiques de REMICADE (infiximab) notamment en gastroentérologie et en dermatologie. Cette extrapolation à toutes les indications AMM de REMICADE est autorisée par les autorités réglementaires quand la biosimilarité a été démontrée et est scientifiquement justifiée. Jusqu'à ce jour, aucun essai clinique randomisé n'avait comparé l'efficacité et la tolérance d'un biosimilaire à l'infiximab chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Le présent avis concerne les indications suivantes :

- la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Dans son avis précédent du 21 janvier 2015², la Commission avait octroyé un service médical rendu important à INFLECTRA dans ces deux indications et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la biothérapie de référence, en tant que médicament biosimilaire. La Commission de la Transparence avait souhaité être destinataire des résultats d'une étude clinique de phase I/III (CT-P13 3.4), mise en place dans le cadre du plan de gestion de risque d'INFLECTRA (infiximab), destinée à établir la non-infériorité en termes d'efficacité d'INFLECTRA (infiximab) par rapport à REMICADE (infiximab) chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active. Le laboratoire présente les résultats de cette étude.

02 INDICATIONS

Indications faisant l'objet de cet avis :

La spécialité INFLECTRA (infiximab) est indiquée dans :

- **le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,**

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM. « ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

² HAS. Avis de la Commission de la transparence INFLECTRA du 21 janvier 2015

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf

- **le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).**

Indications non concernées par cette évaluation

En gastro-entérologie :

Rectocolite hémorragique chez l'adulte

« INFLECTRA 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. »

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

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

En rhumatologie :

Polyarthrite rhumatoïde

« INFLECTRA, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

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

Spondylarthrite ankylosante

« INFLECTRA 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. »

Rhumatisme psoriasique

« INFLECTRA est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. INFLECTRA doit être administré :

- en association avec le méthotrexate,
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

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

En dermatologie :

Psoriasis

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

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'INFLECTRA (infliximab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour :

- le traitement de la **maladie de Crohn active, modérée à sévère**, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- le traitement de la **maladie de Crohn active fistulisée**, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Parmi ces comparateurs, on peut distinguer selon la ligne de traitement (2^{ème} ou 3^{ème} ligne), les médicaments indiqués dans la maladie de Crohn chez les adultes :

- après échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde (2^{ème} ligne)
 - un anti-TNF α administré par voie IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
 - deux anti-TNF α administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires) et infliximab (REMSIMA)
- après échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde ou au moins un anti-TNF α (3^{ème} ligne)
 - un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin : védolizumab (ENTYVIO par voie SC ou par voie IV),
 - un inhibiteur d'interleukine anti-IL12/23 : ustekinumab (STELARA par voie SC ou par voie IV).

Par ailleurs, seul l'infliximab (REMICADE) est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

04.1 Médicaments

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα						
REMICADE IV (infliximab) MSD France	Oui	Traitement de la <u>maladie de Crohn active, modérée à sévère</u> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Traitement de la <u>maladie de Crohn active fistulisée</u> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	05/01/2000 (Inscription traitement d'induction) 01/09/2004 (Inscription traitement d'entretien) 03/10/2012 (Extension d'indication pour les formes modérées)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement dans les formes actives, modérées à sévères et dans les formes actives fistulisées	2000 : REMICADE représente un bénéfice thérapeutique majeur dans le cadre d'indications limitées aux patients résistants à d'autres traitements de la MC active, grave ou fistulisée. 2004 : <u>ASMR III</u> par rapport à l'absence de traitement d'entretien. 2012 : pas de changement dans le niveau d'ASMR précédemment donné pour la MC	Oui
REMSIMA SC (infliximab) Celltrion Healthcare	Oui	Traitement de la <u>maladie de Crohn active, modérée à sévère</u> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Traitement de la <u>maladie de Crohn active fistulisée</u> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	07/10/2020 (Extension d'indication)	MODERE par voie sous-cutanée dans les indications de l'AMM	<u>ASMR V</u> par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans les indications de l'AMM.	Oui
HUMIRA SC (adalimumab) AbbVie Et ses biosimilaires	Oui	Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	24/10/2007 (Inscription formes sévères) 24/07/2013 (Extension d'indication)	2016 : IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement dans les formes actives modérées à sévères	2007 : <u>ASMR III</u> en termes d'efficacité et par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle du traitement de la maladie de Crohn sévère et active de l'adulte, en seconde intention.	Oui

			pour les formes modérées) 22/06/2016 (renouvellement de l'inscription		2013 : <u>ASMR V</u> par rapport au seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, en l'absence de données cliniques versus l'infliximab.	
Biosimilaires de REMICADE (infliximab)						
REMSIMA IV (infliximab) <i>Celltrion Healthcare</i>	Oui	Traitement de la <u>maladie de Crohn active, modérée à sévère</u> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	21/01/2015 (Inscription) 17/06/2015 (Inscription nouvelle présentation)	2015 : IMPORTANT dans le traitement de la maladie de Crohn	2015 : <u>ASMR V</u> par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE.	Oui
FLIXABI IV (infliximab) <i>Biogen France SAS</i>	Oui	Traitement de la <u>maladie de Crohn active fistulisée</u> , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit	29/06/2016 (Inscription)	IMPORTANT dans le traitement de la maladie de Crohn	<u>ASMR V</u> par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE.	Oui
ZESSLY IV (infliximab) <i>Sandoz SAS</i>	Oui	(comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	05/12/2018 (Inscription)	IMPORTANT dans le traitement de la maladie de Crohn	<u>ASMR V</u> par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE.	Oui
Immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin						
ENTYVIO IV (védolizumab) <i>Takeda France SAS</i>	Non	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par Anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	06/12/2017 (réévaluation)	IMPORTANT en 3 ^{ème} ligne de traitement INSUFFISANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des Anti-TNF α .	Oui
ENTYVIO SC (védolizumab) <i>Takeda France SAS</i>	Non	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par Anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	09/09/2020 (inscription)	IMPORTANT en 3 ^{ème} ligne de traitement INSUFFISANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	<u>ASMR V</u> par rapport à ENTYVIO 300 mg (védolizumab) par voie IV dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en 3 ^{ème} ligne de traitement, chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un Anti-TNF α .	Non à ce jour
Immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin						
STELARA IV SC (ustekinumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement	08/03/2017 (extension d'indication)	IMPORTANT en 3 ^{ème} ligne de traitement	<u>ASMR IV</u> dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou	Oui

	conventionnel ou par Anti-TNF α ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.			intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un Anti-TNF α ou ayant des contre-indications à ces traitements.
--	--	--	--	--

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans la maladie de Crohn, la chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif peut être nécessaire.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INFLECTRA (infliximab) dans les indications faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Données d'efficacité : étude CT- P13 3.4 de non-infériorité versus REMICADE (infiximab)

Le laboratoire a fourni l'étude CT- P13 3.4 de non-infériorité versus REMICADE (infiximab) décrite ci-dessous.

Référence	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Demonstrate Noninferiority in Efficacy and to Assess Safety of CT-P13 Compared to REMICADE in Patients With Active Crohn's Disease ³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02096861
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de CT-P13 (INFLECTRA, biosimilaire de REMICADE), par rapport à REMICADE (infiximab) chez des adultes atteints d'une maladie de Crohn active et naïfs aux traitements biologiques en termes d'efficacité selon les critères de l'indice d'activité de la maladie de Crohn CDAI à la semaine 6.
Type de l'étude	Etude de phase I/III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, double aveugle, groupe parallèles, comparative versus REMICADE (infiximab).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 19 septembre 2014 (1 ^{er} patient randomisé) – 15 février 2017 (dernière visite du dernier patient) Date d'extraction des données pour l'analyse principale : 42 ^{ème} jour de l'étude (semaine 6) pour chaque patient. Etude conduite dans 58 centres répartis dans 16 pays (Belgique, Brésil, Danemark, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Israël, Mexique, Pays-Bas, Pologne, Corée du Sud, Roumanie, Russie, Ukraine et Etats-Unis).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patients âgés de 18 à 75 ans- maladie de Crohn depuis au moins 12 semaines avec un score CDAI⁴ compris entre 220 et 450 points- patients non répondeurs ou intolérants aux traitements de la maladie de Crohn. Les patients ayant reçu les traitements suivants étaient jugés éligibles :<ul style="list-style-type: none">o 5 aminosalicylates ou antibiotiques (si la dose est restée stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation)o corticostéroïdes (prednisone, prednisolone ou budésonide) pour une dose équivalente à 30 mg par jour de prednisone ou moins (dose stable pendant 2 semaines avant la randomisation)o azathioprine (dose stable pendant 8 semaines avant la randomisation)o 6-mercaptopurine (6 MP) (dose stable pendant 8 semaines avant la randomisation)o méthotrexate (MTX) (stable pendant 6 semaines avant la randomisation)- fonctions rénale et hépatique normales à l'inclusion définies par :<ul style="list-style-type: none">o créatinine sérique < 1,5 x limite supérieure de la normale (LSN) ou une clairance de la créatinine estimée > 50 mL/min (selon la formule de Cockcroft-Gault)o ALAT et ASAT < 2,5 x LSNo bilirubine totale sérique < 2 x LSN- profil hématologique normal à l'inclusion défini par :

³ Ye B D et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infiximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 2019;393(10182):1699-1707.

⁴ Le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) est un score de référence habituellement utilisé dans les études cliniques de la maladie de Crohn pour mesurer la réponse ou la rémission clinique. Il s'échelonne de 0 à 600 et porte sur 8 composantes : le nombre hebdomadaire de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien-être général, les autres événements liés à la maladie (fistule, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'antidiarrhéique, l'hématocrite et le poids. L'activité de la maladie est jugée selon la valeur du score CDAI : 150 ≤ CDAI < 220 : activité légère, 220 ≤ CDAI ≤ 450 : activité modérée, CDAI > 450 : activité sévère.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ hémoglobine ≥ 8.5 g/dL ○ leucocytes $\geq 3.5 \times 10^3$ cellules/μL (ou $\geq 3.5 \times 10^9$ cellules/L) ○ polynucléaires neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^3$ cellules/μL (ou $\geq 1.5 \times 10^9$ cellules/L) ○ plaquettes $\geq 100 \times 10^3$ cellules/μL (ou $\geq 100 \times 10^9$ cellules/L)
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patients ayant déjà reçu un agent biologique pour le traitement de la maladie de Crohn et/ou un inhibiteur TNFα pour le traitement d'une autre pathologie - historique d'allergie ou d'hypersensibilité aux excipients de l'infliximab - antécédents ou infection VIH, hépatite B, hépatite C - historique d'une infection aiguë nécessitant un traitement par antibiotiques 2 semaines avant la randomisation, d'une infection grave dans les 6 mois précédant la randomisation, d'une récurrence de zona ou d'une autre infection chronique/récurrente dans les 6 semaines avant la randomisation - patients ayant des antécédents ou atteints de tuberculose ou ayant été récemment exposés à des personnes atteintes de tuberculose active - patients actuellement traités par un des traitements concomitants suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ agents alkylants < 12 mois précédant la randomisation ○ vaccin vivant ou vivant atténué < 8 semaines suivant la randomisation ○ vaccin vivant ou vivant atténué dont l'administration aurait été prévue durant la période d'étude ○ tout agent biologique pour le traitement de la maladie de Crohn ○ chirurgie abdominale dans les 6 mois précédant la randomisation ○ plus de 3 résections de l'intestin grêle avant la randomisation ○ colectomie totale et sous-totale avant la randomisation ○ toute chirurgie abdominale prévue au moment de la randomisation et/ou pendant la période d'étude ○ utilisation d'une alimentation entérale ou parentérale dans les 2 semaines précédant le dépistage - patients dont l'état médical comprend un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ obèse (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²) ○ diabète sucré, sauf si le patient suit un schéma posologique stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation ○ hypertension non contrôlée (définie par la pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg ou la pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg) ○ fistules entéro-vésicales, entéro-péritonéales, entéro-cutanées et entéro-vaginales actives dans les 6 mois précédant le dépistage. Les fistules entéro entérales sans symptômes cliniques significatifs, sur avis de l'enquêteur, et les fistules anales sans problèmes de drainage ont été autorisées ○ historique du syndrome de l'intestin court ○ stomie (par exemple, iléostomie ou colostomie) dans les 6 mois précédant la randomisation ○ antécédents de toute affection maligne au cours des 5 années précédant la randomisation, à l'exception d'un carcinome épidermoïde du col utérin complètement excisé et guéri in situ, d'un carcinome basocellulaire cutané ou d'un carcinome épidermoïde cutané ○ antécédents de lymphome, de maladie lymphoproliférative ou d'hyperplasie de la moelle osseuse ○ insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA), maladie cardiaque grave non contrôlée (angine instable, arythmies, anomalies cliniquement significatives à l'électrocardiogramme [ECG]), ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation ○ antécédents de transplantation d'organes, y compris greffe de cornée/transplantation ○ toute maladie respiratoire non contrôlée et cliniquement significative (selon l'avis de l'enquêteur), y compris, mais sans s'y limiter, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, l'asthme, la bronchectasie ou l'épanchement pleural

	<ul style="list-style-type: none"> ○ diagnostic antérieur ou symptômes évocateurs de troubles démyélinisants, notamment la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain Barré ○ toute affection affectant de manière significative le système nerveux (c'est-à-dire les affections neuropathiques ou les lésions du système nerveux) ○ toute autre affection médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique grave qui peut avoir augmenté le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du produit de recherche ou qui peut avoir perturbé l'interprétation des résultats de l'étude <ul style="list-style-type: none"> - patients ayant des antécédents actuels ou passés d'abus de drogues ou d'alcool - patients ayant reçu un traitement avec un autre dispositif expérimental ou produit médical dans les 4 semaines suivant la randomisation ou dans les 5 demi-vies du produit, selon la période la plus longue. - patientes enceintes, allaitantes, ou qui prévoyaient de le devenir ou d'allaiter dans les 6 mois suivant la dernière dose du médicament étudié. - patients qui, de l'avis de leurs médecins traitant ou de l'investigateur, ne devaient pas participer à l'étude. 																																																											
<p>Schéma de l'étude</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Phase d'initiation</th> <th colspan="2">Phase de maintien</th> </tr> <tr> <th>Dose 1 S0 (J0)</th> <th>Dose 2 S2 (J14)</th> <th>Dose 3 S6 (J42)</th> <th>Doses 4, 5, & 6 S14, S22, & S30 (J98, J154, J210)</th> <th>Doses 7, 8, & 9 S38, S46, S54 (J266, J322, J378)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT-P13 - CT-P13 A partir de S30</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>CT-P13 - Remicade à partir de S30</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Remicade - Remicade à partir de S30</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Remicade - CT-P13 à partir de S30</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Analyse primaire d'efficacité (S6)</td> <td></td> <td></td> <td>→</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Evaluation PK</td> <td colspan="5">→</td> </tr> <tr> <td>Evaluation de l'efficacité</td> <td colspan="5">→</td> </tr> <tr> <td>Evaluation de la tolérance</td> <td colspan="5">→</td> </tr> </tbody> </table>		Phase d'initiation			Phase de maintien		Dose 1 S0 (J0)	Dose 2 S2 (J14)	Dose 3 S6 (J42)	Doses 4, 5, & 6 S14, S22, & S30 (J98, J154, J210)	Doses 7, 8, & 9 S38, S46, S54 (J266, J322, J378)	CT-P13 - CT-P13 A partir de S30	X	X	X	X	X	CT-P13 - Remicade à partir de S30	X	X	X	X	X	Remicade - Remicade à partir de S30	X	X	X	X	X	Remicade - CT-P13 à partir de S30	X	X	X	X	X	Analyse primaire d'efficacité (S6)			→			Evaluation PK	→					Evaluation de l'efficacité	→					Evaluation de la tolérance	→				
	Phase d'initiation			Phase de maintien																																																								
	Dose 1 S0 (J0)	Dose 2 S2 (J14)	Dose 3 S6 (J42)	Doses 4, 5, & 6 S14, S22, & S30 (J98, J154, J210)	Doses 7, 8, & 9 S38, S46, S54 (J266, J322, J378)																																																							
CT-P13 - CT-P13 A partir de S30	X	X	X	X	X																																																							
CT-P13 - Remicade à partir de S30	X	X	X	X	X																																																							
Remicade - Remicade à partir de S30	X	X	X	X	X																																																							
Remicade - CT-P13 à partir de S30	X	X	X	X	X																																																							
Analyse primaire d'efficacité (S6)			→																																																									
Evaluation PK	→																																																											
Evaluation de l'efficacité	→																																																											
Evaluation de la tolérance	→																																																											
<p>Traitements étudiés</p>	<p>A l'inclusion, les patients ont été randomisés en deux groupes pour recevoir soit un biosimilaire (CT-P13), soit REMICADE (infliximab). Puis après 30 semaines de traitement, un changement entre ces deux médicaments (« switch ») a été fait.</p> <p>Au total, les patients ont été répartis dans quatre groupes (1 :1 :1 :1) comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe CT-P13 – CT-P13 : CT-P13 à 5 mg/kg par voie IV pendant 2 heures jusqu'à la 54^{ème} semaine ; n = 53 - groupe CT-P13 – REMICADE : CT-P13 à 5 mg/kg par voie IV pendant 2 heures puis passage à REMICADE (infliximab) à la 30^{ème} semaine sans changement de dose ; n = 54 - groupe REMICADE – REMICADE : REMICADE (infliximab) à 5 mg/kg par voie IV pendant 2 heures jusqu'à la 54^e semaine ; n = 53 - groupe REMICADE – CT-P13 : REMICADE (infliximab) à 5 mg/kg par voie IV pendant 2 heures puis passage à CT-P13 à la 30^{ème} semaine sans changement de dose ; n = 54. <p>La randomisation a été stratifiée selon la région (européenne ou non), les antécédents de traitements par immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) et la durée de la maladie (< 3 ans ou ≥ 3 ans).</p>																																																											
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Nombre et pourcentage de patients ayant eu une réponse clinique selon les critères de l'indice d'activité de la maladie de Crohn CDAI-70 (défini comme une diminution de ≥ 70 points du score CDAI par rapport à l'inclusion) à la semaine 6</p>																																																											

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Il s'agit de critères secondaires exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Ils ont par ailleurs été évalués à plusieurs reprises : à l'inclusion (semaine 0), au jour 42 (semaine 6), au jour 98 (semaine 14), au jour 210 (semaine 30), au jour 378 (semaine 54) et à la visite de fin d'étude, s'ils n'ont pas été obtenus à la semaine 54.</p> <p>Le protocole les a classés comme suit :</p> <p>Critères « secondaires » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de réponse CDAI-70 - proportion de rémission clinique (définie comme un score CDAI <150 points) - valeur et variation par rapport à l'inclusion du score du <i>Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> (SIBDQ)⁵ <p>Critères « tertiaires » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de réponse au CDAI-100 - proportion de rémission sans stéroïdes (définie comme un score CDAI <150 à 30 semaine sans utilisation de stéroïdes 3 mois auparavant) - taux de rémission sans stéroïdes maintenue (défini comme un score CDAI <150 à 30 et 54 semaines sans utilisation de stéroïdes 3 mois auparavant) - dosage de la calprotectine fécale - proportion de patients avec une cicatrisation muqueuse (définie comme une absence d'anormalité des muqueuses à 54 semaines chez les patients atteints à l'inclusion)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Un total de 214 patients (107 randomisés dans chacun des deux groupes) était nécessaire pour atteindre la marge de non-infériorité préétablie à – 20 %, avec une puissance d'au moins 85 % et un risque unilatéral de 2,5 %.</p> <p>Pour le calcul de la taille de l'échantillon, la proportion de réponse attendue sous infliximab a été estimée à 64,5 % au score CDAI-70 à la semaine 6 de traitement. La marge de non-infériorité a été définie à –20 % pour préserver 50 % d'efficacité de l'infliximab (REMICADE) en prenant en compte les données d'essais cliniques randomisés déjà réalisés^{6,7,8}</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</p> <p><u>Critère de jugement principal :</u> La proportion de patients randomisés ayant eu une réponse clinique selon les critères CDAI 70 à la semaine 6 a été analysée par une approche binomiale exacte, en calculant un intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre les 2 traitements.</p> <p>Une analyse de sensibilité a été effectuée sur le critère de jugement principal au sein de la population entièrement randomisée et de la population PP pour permettre un ajustement pour les variables de stratification. Cela a été réalisé en utilisant un modèle de régression logistique, avec le groupe de traitement randomisé comme effet fixe, et la région (européenne ou non européenne), l'historique de traitement avec des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) comme l'azathioprine ou le 6-MP ou le MTX (utilisé ou non utilisé), et la durée de la maladie de Crohn (<3 ans ou ≥3 ans) comme covariables.</p> <p><u>Critères secondaires :</u> Les critères d'efficacité secondaires (rémission clinique, SIBDQ, réponse CDAI-100, fermeture des fistules, dosage de la calprotectine) ont été résumés à l'aide de statistiques descriptives ou de tableaux de fréquence (analyse exploratoire).</p>

⁵ Forme abrégée du IBDQ. Questionnaire auto-administré et comprend un nombre moins important d'items (10 seulement). Quatre domaines sont explorés : symptômes digestifs (3 items), symptômes systémiques (2 items), troubles émotionnels (3 items), fonction sociale (2 items). Comme dans l'IBDQ, chaque item est mesuré selon la technique de Likert. Le score total s'établissant de 10 à 70, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

⁶ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35.

⁷ Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–49.

⁸ Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–95

Les analyses des proportions de réponse du CDAI-70, CDAI-100, de la cicatrisation muqueuse à la 54^{ème} semaine ainsi que de la rémission sans stéroïdes ont été réalisées à partir du test du Chi² pour analyser les différences de proportion entre les 4 groupes de traitements.

Le dosage de la calprotectine et de la CRP, et la variation par rapport à l'inclusion du score du SIBDQ ont été analysés à l'aide d'un t test pour une analyse en deux groupes (jusqu'à la 30^{ème} semaine) et une analyse de la variance pour une analyse en quatre groupes à la 54^{ème} semaine.

Populations d'analyse :

L'analyse des résultats a été faite dans les populations en intention de traiter (analyse principale) et per protocole (PP).

La population PP a inclus tous les patients assignés aléatoirement aux traitements étudiés à l'exception des patients ayant eu des écarts de protocole majeurs.

Le population ITT a inclus tous les patients recrutés et assignés aléatoirement pour recevoir une dose de l'un des médicaments étudiés.

Résultats :

► **Effectifs**

Un total de 308 patients a été évalué pour participer à l'étude, parmi lesquels 220 patients ont été inclus et randomisés en quatre groupes :

- 111 patients ont débuté le traitement par CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) : 56 dans le groupe CT-P13 – CT-P13 [C-C] et 55 dans le groupe CT-P13 – REMICADE [C-R]
- 109 patients ont débuté le traitement par REMICADE (infliximab) : 54 dans le groupe REMICADE – REMICADE [R-R] et 55 dans le groupe REMICADE – CT-P13 [R-C]

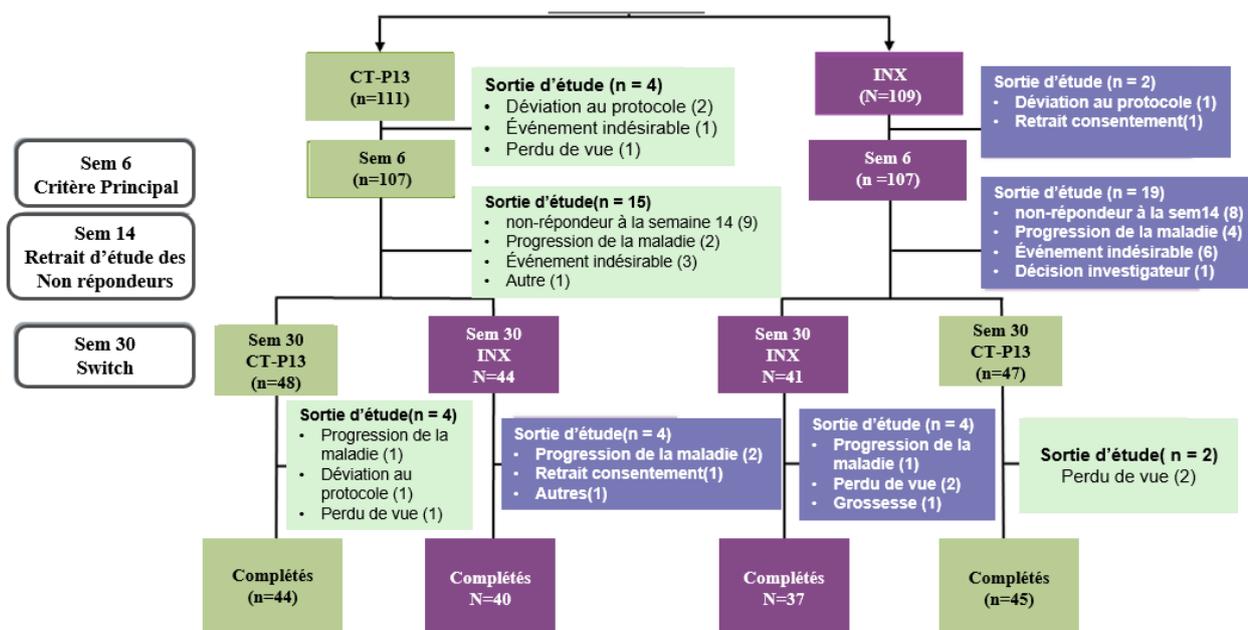
Parmi les patients inclus dans l'étude, 166 patients (75,5 %) ont terminé l'étude : 44 (78,6 %) du groupe [C-C], 40 (72,7 %) du groupe [C-R], 37 (68,5 %) du groupe [R-R] et, 45 (81,8 %) du groupe [R-C]. Avant le « switch » de traitement à la semaine 30, les motifs d'arrêt de l'étude les plus fréquemment rapportés ont été :

- patients non-répondeurs à S14 : 9 (8,1 %) dans les groupes CT-P13 et 8 (7,3 %) dans les groupes REMICADE (infliximab)
- patients ayant eu des signes de progression de la maladie : 2 (1,8%) dans les groupes CT-P13 et 4 (3,7 %) dans les groupes REMICADE (infliximab)
- patients ayant eu des événements indésirables : 3 (3,6 %) dans les groupes CT-P13 et 6 (5,5 %) dans les groupes REMICADE (infliximab).

Au total, 14 déviations majeures au protocole ont été recensées :

- patients ne répondant pas aux critères d'inclusion/exclusion (N = 8) ;
- patients sans évaluation CDAI à S6 (N = 6) ;
- patients n'ayant pas reçu l'intégralité des doses au plus tard à S2 (N = 4) ;
- patients ayant augmenté la dose d'un traitement mentionné dans les critères d'inclusion avant la S6 ou patient ayant débuté un traitement après la randomisation (N = 2).

Figure 1 Effectifs des patients de l'étude CT-P13 3.4



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion les caractéristiques cliniques et démographiques des patients ont été similaires entre les quatre groupes de traitement.

Tableau 1 - Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CTP13-3.4

	CT-P13 - CT-P13 (N=56)	CT-P13 - REMICADE (N=55)	REMICADE - REMICADE (N=54)	REMICADE - CT-P13 (N=55)	Total (N=220)
Age (ans)					
Moyenne (Ecart-type)	38,4 (13,29)	33,7 (11,68)	33,7 (13,00)	36,7 (13,20)	35,7 (12,88)
Médiane	39,0	31,0	31,0	35,0	33,0
Minimum, maximum	19, 68	18, 69	18, 69	19, 63	18, 69
Sexe, n (%)					
Homme	29 (51,8)	34 (61,8)	26 (48,1)	34 (61,8)	123 (55,9)
Femme	27 (48,2)	21 (38,2)	28 (51,9)	21 (38,2)	97 (44,1)
Durée de la maladie de Crohn (ans)					
Moyenne (Ecart-type)	4,18 (4,89)	4,19 (4,32)	5,44 (8,63)	5,23 (5,72)	4,75 (6,09)
Médiane	2,25	3,10	2,50	2,70	2,40
Minimum, maximum	0,2, 25,5	0,2, 23,1	0,2, 42,7	0,2, 22,8	0,2, 42,7
Durée de la maladie de Crohn, n (%)					
< 3 ans	34 (60,7)	27 (49,1)	30 (55,6)	29 (52,7)	120 (54,5)
≥ 3 ans	22 (39,3)	28 (50,9)	24 (44,4)	26 (47,3)	100 (45,5)
Caractéristiques cliniques					
Score CDAI moyen (écart-type)	290,95 (52,68)	301,82 (55,86)	292,94 (57,38)	298,48 (53,87)	-
Statut tabagique, n (%)					
Non-fumeur	38 (67,9)	38 (69,1)	32 (59,3)	38 (69,1)	146 (66,4)
Fumeur					
Ancien fumeur	9 (16,1)	5 (9,1)	5 (9,3)	6 (10,9)	25 (11,4)
Actuellement fumeur	9 (16,1)	12 (21,8)	17 (31,5)	11 (20,0)	49 (22,3)
Région, n (%)					
Europe	42 (75,0)	39 (70,9)	40 (74,1)	36 (65,5)	157 (71,4)
Hors Europe	14 (25,0)	16 (29,1)	14 (25,9)	19 (34,5)	63 (28,6)
Antécédents de traitements par DMARDs* (azathioprine, 6-MP ou MTX), n (%)					
Oui	39 (69,6)	45 (81,8)	40 (74,1)	40 (72,7)	164 (74,5)
Non	17 (30,4)	10 (18,2)	14 (25,9)	15 (27,3)	56 (25,5)

*Traitements de fond antirhumatismaux conventionnels synthétiques

► Traitements concomitants

Au moment de l'inclusion, 179 (81,4 %) patients avaient déjà pris au moins un traitement concomitant en lien avec leur maladie de Crohn : 44 (78,6 %) dans le groupe C-C, 45 (81,8 %) dans le groupe C-R, 44 (81,5 %) dans le groupe R-R et 46 (83,6 %) dans le groupe R-C.

Les traitements concomitants les plus fréquemment signalés ont été :

- les antidiarrhéiques, anti-inflammatoires intestinaux et les agents anti-infectieux : 35 (62,5 %), 34 (61,8 %), 37 (68,5 %), et 40 (72,7 %) patients dans les groupes de traitement C-C, C-R, R-R et R-C, respectivement,
- les corticostéroïdes à usage systémique : 14 (25,0 %), 17 (30,9 %), 9 (16,7 %) et 13 (23,6 %) patients dans les groupes de traitement C-C, C-R, R-R et R-C, respectivement,
- les 5 aminosalicylés sulfasalazine et mésalazine administrés dans cette étude ont été pris par 136 patients (61,8 %) : 34 (60,7 %), 33 (60,0 %), 33 (61,1 %) et 36 (65,5 %) patients dans les groupes de traitement C-C, C-R, R-R et R-C, respectivement

Au cours de l'étude, 219 (99,5 %) patients ont pris au moins un traitement concomitant : 56 (100 %) dans le groupe C-C, 55 (100 %) dans le groupe C-R, 54 (100 %) dans le groupe R-R, et 54 (98,2 %) dans le groupe R-C. Les traitements concomitants les plus fréquemment signalés ont été :

- les antidiarrhéiques intestinaux chez 36 (64,3 %) patients du groupe C-C, 36 (65,5 %) du groupe C-R, 40 (74,1 %) du groupe R-R et 44 (80,0 %) du groupe R-C.
- les corticostéroïdes à usage systémique chez 38 (67,9 %) patients du groupe C-C, 36 (65,5 %) du groupe C-R, 28 (51,9 %) du groupe R-R et 34 (61,8 %) du groupe R-C.

► Critères de jugement principal : pourcentage de patients ayant eu une réponse clinique selon les critères de l'indice d'activité de la maladie de Crohn CDAI-70 à la semaine 6 au sein de la population per protocole (PP) et ITT :

Le critère de jugement principal a été évalué chez 214 patients sur 220 inclus : 107 patients dans les groupes CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) et 107 dans les groupes REMICADE (infliximab).

Au sein de la population per protocole (PP) (N=206)

Une diminution du score CDAI de plus de 70 points a été observée chez 75/105 des patients ayant été randomisés à l'inclusion dans le groupe CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) (71,4 %, IC_{95%} [61,8 ; 79,8]) et chez 76/101 (75,2 %, IC_{95%} [65,7 ; 83,3]) de ceux du groupe REMICADE (infliximab) après 6 semaines de traitement. La différence entre les 2 groupes de traitement a été de - **3,8 %**, IC_{95%} [-16 ; 9,0]). **La non-infériorité du biosimilaire CT-P13 a donc été établie par rapport à REMICADE (infliximab), la borne inférieure de l'IC_{95%}, de -16,0 % étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de - 20 %.**

Au sein de la population ITT (N=220)

Une diminution du score CDAI de plus de 70 points a été observée chez 77/111 des patients ayant été randomisés à l'inclusion dans le groupe CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) (69,4 %, IC_{95%} [59,9 ; 77,9]) et chez 81/109 (74,3 %, IC_{95%} [65,1 ; 82,2]) de ceux du groupe REMICADE (infliximab) après 6 semaines de traitement. La différence entre les 2 groupes de traitement a été de - **4,9 %**, IC_{95%} [-16,9 ; 7,3]). **La non-infériorité du biosimilaire CT-P13 a donc été établie par rapport à REMICADE (infliximab), la borne inférieure de l'IC_{95%}, de -17,0 % étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de - 20 %.**

► Critères de jugement secondaires, exploratoires car sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats des autres critères ne sont pas présentés car purement exploratoires. Seuls ceux d'intérêt clinique sont présentés, pour information :

Rémission sans corticostéroïdes :

- à S30 : la proportion de patients ayant eu une rémission sans corticostéroïdes a été de 45,9 % (N= 51/111) dans le groupe CT-P13 et de 50,5 % (N= 55/109) dans le groupe REMICADE (infliximab).

- à S54 (après le switch à S30) : cette proportion a été de 50,0 % (N= 28) dans le groupe C-C, de 38,2 % (N= 21) dans le groupe C-R, de 42,6 % (N= 23) dans le groupe R-R et de 40,0 % (N= 22) dans le R-R.

Réponse clinique selon le score CDAI-70 aux semaines 14, 30 et 54 :

Tableau 2 - Réponse clinique au score CDAI-70 aux semaines 14, 30 et 54 dans la population ITT de l'étude CT-P13 3.4

	CT-P13 - CT-P13 5 mg/kg (N=56)	CT-P13 - Remicade 5 mg/kg (N=55)	Remicade - Remicade 5 mg/kg (N=54)	Remicade - CT-P13 5 mg/kg (N=55)	Total (N=220)
N (%)					
Semaine 14	47 (83,9)	49 (89,1)	45 (83,3)	51 (92,7)	192 (87,3)
Semaine 30	46 (82,1)	39 (70,9)	37 (68,5)	45 (81,8)	167 (75,9)
Semaine 54	44 (78,6)	39 (70,9)	38 (70,4)	42 (76,4)	163 (74,1)

Rémission clinique :

Tableau 3 - Rémission clinique dans la population ITT de l'étude CT-P13 3.4

	CT-P13 - CT-P13 5 mg/kg (N=56)	CT-P13 - Remicade 5 mg/kg (N=55)	Remicade - Remicade 5 mg/kg (N=54)	Remicade - CT-P13 5 mg/kg (N=55)	Total (N=220)
N (%)					
Semaine 6	26 (46,4)	21 (38,2)	25 (46,3)	24 (43,6)	96 (43,6)
Semaine 14	32 (57,1)	27 (49,1)	31 (57,4)	29 (52,7)	119 (54,1)
Semaine 30	34 (60,7)	27 (49,1)	33 (61,1)	29 (52,7)	123 (55,9)
Semaine 54	35 (62,5)	32 (58,2)	29 (53,7)	33 (60,0)	129 (58,6)

05.2 Données de tolérance issues de l'étude CT- P13 3.4

Sur une période de suivi d'un an, 147 (66,8 %) patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 64,3 % (N=36) dans le groupe C-C, 61,8 % (N=34) dans le groupe C-R, 68,5 % (N=37) dans le groupe R-R et 72,7 % (N=40) dans le groupe R-C.

Événements indésirables

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été similaire entre les différents groupes de traitement avant le switch de traitement à la 30^{ème} semaine avec : 57 % (N = 63) des patients du groupe ayant débuté un traitement par CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) et 64 % (N = 70) des patients du groupe ayant débuté un traitement par REMICADE (influximab) ; et après le switch de traitement avec : 32,1 % (N = 18) des patients du groupe C-C , 27,3 % (N = 15) des patients du groupe C-R, 25,9 % (N = 14) des patients du groupe R-R et 38,2 % (N = 21) des patients du groupe R-C.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été (cf. tableau 4) :

- les troubles gastrointestinaux chez 13 (23,2 %) patients du groupe C-C, 17 (30,9 %) du groupe C-R, 12 (22,2 %) du groupe R-R et 13 (23,6 %) du groupe R-C.
- les infections chez 14 (25,0 %) patients du groupe C-C, 14 (25,5 %) du groupe C-R, 10 (18,5 %) du groupe R-R et 17 (30,9 %) du groupe R-C.
- les réactions au site d'administration chez 8 (14,3 %) patients du groupe C-C, 2 (3,6 %) du groupe C-R, 5 (9,3 %) du groupe R-R et 4 (7,3 %) du groupe R-C.

Douze patients ont interrompu le traitement pour cause d'EI (3 patients dans chacun des groupes de traitement).

Un total de 19 (8,6 %) patients a rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) : 4 (7,1 %) dans le groupe C-C, 4 (7,3 %) dans le groupe C-R, 4 (7,4 %) dans le groupe R-R et 7 (12,7 %) dans le groupe R-C.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été :

- dans le groupe de traitement C-C : fissure anale, hémorroïdes, abcès anal, tuberculose péritonéale, et anémie (chacun rapporté chez 1 (1,8 %) patient).
- dans le groupe de traitement C-R : douleur abdominale, sinusite aiguë, cellulite et hépatite (chacun rapporté chez 1 (1,8 %) patient).
- dans le groupe de traitement R-R : fissure anale, fistule anale, réaction à l'administration, accident de la route et œdème généralisé (chacun rapporté chez 1 (1,9%) patient).
- dans le groupe de traitement R-C : constipation, hémorragie duodénale liée à un ulcère, gastrorragie, rectorragie, hémorragie gastro-intestinale basse, abcès intestinal, pleurésie tuberculeuse et syncope (chacun rapporté chez 1 (1,8%) patient).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EIG a été similaire entre les différents groupes de traitement avant et après le switch de traitement à la 30^{ème} semaine.

Aucun événement indésirable grave nouveau ou inattendu survenu au cours du traitement n'a été observé après le switch de traitement. Un seul patient (1,8%) a fait l'objet d'un événement indésirable de grade 4. Aucun EI grave de grade >4, de décès ou d'apparition de tumeurs malignes n'a été rapporté au cours de l'étude.

Tableau 4 - Synthèse des EI survenus chez plus de 5 % des patients dans l'ensemble des groupes de traitement dans l'étude CT-P13 3.4

	CT-P13 - CT-P13 (N=56)	CT-P13 - Remicade (N=55)	Remicade - Remicade (N=54)	Remicade - CT-P13 (N=55)	Total (N=220)
Nombre (%) de patients					
Troubles gastro-intestinaux	13 (23,2)	17 (30,9)	12 (22,2)	13 (23,6)	55 (25,0)
Douleur abdominale	3 (5,4)	9 (16,4)	5 (9,3)	4 (7,3)	21 (9,5)
Diarrhée	1 (1,8)	3 (5,5)	3 (5,6)	0	7 (3,2)
Selles fréquentes	1 (1,8)	3 (5,5)	0	1 (1,8)	5 (2,3)
Nausée	0	3 (5,5)	3 (5,6)	0	6 (2,7)
Infections	14 (25,0)	14 (25,5)	10 (18,5)	17 (30,9)	55 (25,0)
Gastroentérite	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,9)	3 (5,5)	6 (2,7)
Grippe	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,9)	5 (9,1)	9 (4,1)
VAS	3 (5,4)	1 (1,8)	0	0	4 (1,8)
Investigations	9 (16,1)	7 (12,7)	8 (14,8)	12 (21,8)	36 (16,4)
Aspartate aminotransférase augmentées	1 (1,8)	1 (1,8)	0	3 (5,5)	5 (2,3)
CPK sanguines augmentées	1 (1,8)	1 (1,8)	4 (7,4)	3 (5,5)	9 (4,1)
Gamma-GT augmentées	3 (5,4)	1 (1,8)	0	1 (1,8)	5 (2,3)
Troubles cutanés et sous-cutanés	8 (14,3)	5 (9,1)	6 (11,1)	12 (21,8)	31 (14,1)
Rash	0	1 (1,8)	3 (5,6)	0	4 (1,8)
Troubles sanguins et lymphatiques	7 (12,5)	6 (10,9)	7 (13,0)	9 (16,4)	29 (13,2)
Anémie	5 (8,9)	5 (9,1)	5 (9,3)	4 (7,3)	19 (8,6)
Blessures, intoxications et complications	9 (16,1)	4 (7,3)	6 (11,1)	4 (7,3)	23 (10,5)
Réaction à l'administration	8 (14,3)	2 (3,6)	5 (9,3)	4 (7,3)	19 (8,6)
Troubles musculosquelettiques	7 (12,5)	3 (5,5)	6 (11,1)	5 (9,1)	21 (9,5)
Arthralgie	3 (5,4)	1 (1,8)	4 (7,4)	4 (7,3)	12 (5,5)
Troubles système nerveux	7 (12,5)	1 (1,8)	2 (3,7)	7 (12,7)	17 (7,7)
Vertiges	2 (3,6)	0	0	4 (7,3)	6 (2,7)
Céphalées	3 (5,4)	1 (1,8)	2 (3,7)	3 (5,5)	9 (4,1)
Troubles généraux	3 (5,4)	5 (9,1)	4 (7,4)	4 (7,3)	16 (7,3)
Fièvre	0	3 (5,5)	0	1 (1,8)	4 (1,8)

Effets indésirables

La majorité des événements indésirables a été considérée par l'investigateur comme non lié au traitement. Un lien a été considéré pour 17 (30,4 %) patients du groupe C-C, 12 (21,8 %) du groupe C-R, 17 (31,5 %) du groupe R-R, et 17 (30,9 %) du groupe R-C.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- les réactions au site d'administration chez 8 (14,3 %) des patients du groupe C-C, 2 (3,6 %) du groupe C-R, 5 (9,3 %) du groupe R-R et 4 (7,3 %) du groupe R-C.
- les arthralgies chez 1 (1,8 %) patient du groupe C-C, 1 (1,9 %) du groupe R-R et 3 (5,5 %) du groupe R-C

La majorité des patients a rapporté un effet indésirable de grade 2 : 11 (19,6 %) dans le groupe C-C, 7 (12,7 %) dans le groupe C-R, 9 (16,7 %) dans le groupe R-R, et 13 (23,6 %) dans le groupe R-C.

Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez :

- 3 (5,4 %) patients du groupe C-C : tuberculose péritonéale, diminution du calcium sanguin, migraine et réaction au site d'administration
- 1 (1,8 %) patient du groupe C-R : cellulite
- 2 (3,7 %) patients du groupe R-R : réaction au site d'administration et œdème généralisé
- 1 (1,8 %) patient du groupe R-C : diminution du calcium sanguin

Aucun effet indésirable de grade > 4 ou décès n'a été rapporté.

Tableau 5 - Evénements indésirables imputés au traitement tous grades dans l'étude CT-P13 3.4

Type d'événement indésirable, n (%)	CT-P13 - CT-P13 (n=56)	CT-P13 - REMICADE (n=55)	REMICADE - REMICADE (n=54)	REMICADE - CT-P13 (n=55)	Total (n=220)
Investigation	1 (1,8)	3 (5,5)	2 (3,7)	4 (7,3)	10 (4,5)
Augmentation IgE	0	0	2 (3,7)	0	2 (0,9)
Troubles cutanés	2 (3,6)	4 (7,3)	4 (7,4)	6 (10,9)	16 (7,3)
Acné	0	2(3,6)	0	0	2 (0,9)
Troubles sanguins et du système lymphatique	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	4 (1,8)
Neutropénie	0	0	0	2 (3,6)	2 (0,9)
Troubles généraux aux réactions au point d'administration	8 (14,3)	2 (3,6)	5 (9,3)	4 (7,3)	19 (8,6)
Réactions au point d'administration	8 (14,3)	2 (3,6)	5 (9,3)	4 (7,3)	19 (8,6)
Troubles musculosquelettiques	1 (1,8)	0	2(3,7)	4 (7,3)	7 (3,2)
Arthralgies	1 (1,8)	0	1(1,9)	3 (5,5)	5 (2,3)

05.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'INFLECTRA (infliximab) (version 13.0 du 14 juillet 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections graves dont sepsis (infections opportunistes et tuberculose exclus)- Infections Opportunistes- Tuberculose- Infection BCG et agranulocytose chez les nourrissons exposés à l'infliximab in utero- Réaction d'hypersensibilité aiguë (dont choc anaphylactique)- Réactions graves à la perfusion lors de la réinduction après une poussée de la maladie- Maladie sérique (réaction d'hypersensibilité retardée)- Réactions hématologiques- Lupus érythémateux systémique- Lymphome (hors LTHS)- Lymphome T hépatosplénique (LTHS)
--------------------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie - Carcinome à cellules de Merkel - Mélanome - Cancer cervical - Cancers pédiatriques - Événements hépatobiliaires - Réactivation VHB - Insuffisance cardiaque congestive - Troubles démyélinisants - Sarcoïdose - Abscès intestinal ou périanal
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Cancers (Lymphomes, LTHS, cancers pédiatriques, leucémies, mélanomes, cancers à cellules de Merkel et cancers cervicaux exclus) - Cancer colorectal / Dysplasie (dans la RCH) - Cancer de la peau (mélanomes et cancers à cellules de Merkel exclus) - Exposition pendant la grossesse - Réaction à l'administration en cas de durée d'administration raccourcie
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance à long terme chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis. - Tolérance à long terme chez les enfants atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. - Tolérance à long terme chez les enfants - Tolérance chez les très jeunes enfants (<6 ans) - Utilisation de l'infliximab pendant l'allaitement

05.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 13 février 2020 au 12 août 2020. Durant cette période :

- un total de 815 patients a participé au programme de développement clinique d'INFLECTRA : 372 patients ont été exposés à l'infliximab-Pfizer, 269 patients ont reçu de l'infliximab-Pfizer/Infliximab-EU, 125 patients ont reçu de l'infliximab-EU et 49 patients ont reçu l'Infliximab-US.
- au cours de la période de déclaration actuelle, l'exposition est environ égale à 374 patient-années pour l'infliximab-Pfizer.

Cumulativement, l'exposition à l'infliximab-Pfizer est estimée à environ 499 patient-années (sur la base sur les données reçues du premier trimestre de 2008 jusqu'au premier trimestre de 2020). Pendant la période couverte par le présent rapport, trois études non interventionnelles étaient en cours (B5371006, B5371008, et B5371009).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté au cours de ces trois études. Aucune action n'a été menée concernant l'infliximab Pfizer en raison de tolérance, que cela soit à l'initiative des autorités sanitaires ou du titulaire de l'AMM. Suite à l'évaluation des données cumulatives de tolérance et à l'analyse du rapport bénéfice/risque, aucune activité additionnelle de minimisation du risque ni aucune information supplémentaire ne sont requises.

05.5 Données de tolérance issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 2 septembre 2020 concernant les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement »
- « 4.8 Effets indésirables ».

Les principales modifications ont porté sur :

- l'ajout de mises en gardes spéciales et de précautions d'emploi liées à la vaccination et à la teneur en sodium
- l'ajout des résultats d'une étude de cohorte rétrospective montrant une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans.
- l'ajout d'effets indésirables graves associés à l'utilisation des anti-TNF : leucémie, carcinome à cellules de Merkel, mélanome, tumeur maligne pédiatrique et sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique.
- l'ajout l'effet indésirable « accidents vasculaires cérébraux [...] en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

05.6 Résumé & discussion

Le nouvel examen d'INFLECTRA (biosimilaire de REMICADE) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, fait suite au dépôt des résultats de l'étude de phase I/III CT-P13 3.4 de non-infériorité mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre du plan de gestion de risque d'INFLECTRA (infliximab). Dans son avis du 21 janvier 2015, la Commission a souhaité être destinataire des résultats de cette étude.

► Efficacité

Il s'agit d'une étude de phase I/III, de non-infériorité versus REMICADE (infliximab), en double aveugle. L'objectif était de démontrer la non-infériorité de CT-P13 (INFLECTRA, biosimilaire de REMICADE) par rapport à REMICADE (infliximab) chez des adultes atteints d'une maladie de Crohn active et naïfs aux traitements biologiques en termes d'efficacité selon les critères de l'indice d'activité de la maladie de Crohn CDAI après 6 semaines de traitement.

A l'inclusion, les patients ont été randomisés en deux groupes pour recevoir soit un biosimilaire (CT-P13), soit REMICADE (infliximab). Puis après 30 semaines de traitement, un changement entre ces deux médicaments (« switch ») a été fait chez certains patients selon les groupes. Un total de 220 patients a été inclus et réparti en quatre groupes :

- 111 patients ont débuté le traitement par CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) : 56 dans le groupe CT-P13 – CT-P13 [C-C] et 55 dans le groupe CT-P13 – REMICADE [C-R]
- 109 patients ont débuté le traitement par REMICADE (infliximab) : 54 dans le groupe REMICADE – REMICADE [R-R] et 55 dans le groupe REMICADE – CT-P13 [R-C]

Avant le « switch » à la semaine 30, les motifs d'arrêt de l'étude les plus fréquemment rapportés ont concerné les patients considérés comme non-répondeurs à S14 (9 (8,1 %) dans les groupes CT-P13 et 8 (7,3 %) dans les groupes REMICADE (infliximab), les patients ayant développé des signes de progression de la maladie (2 (1,8%) dans les groupes CT-P13 et 4 (3,7 %) dans les groupes REMICADE), les patients ayant expérimenté des événements indésirables compromettant leur sécurité (3 (3,6 %) dans les groupes CT-P13 et 6 (5,5 %) dans les groupes REMICADE).

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients ayant eu une réponse clinique selon l'indice d'activité de la maladie de Crohn, CDAI-70 à la semaine 6. L'analyse a été faite au sein des populations *per protocole* (PP) et en intention de traiter (ITT).

Résultats dans la population *per protocole* (PP)

Une diminution du score CDAI de plus de 70 points a été observée chez 75/105 des patients ayant été randomisés à l'inclusion dans le groupe CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) (71,4 %, IC_{95%} [61,8 ; 79,8]) et chez 76/101 (75,2 %, IC_{95%} [65,7 ; 83,3]) de ceux du groupe REMICADE (infliximab) après 6 semaines de traitement. La différence entre les 2 groupes de traitement a été de - **3,8 %**, IC_{95%} [-16 ; 9,0]). **La non-infériorité du biosimilaire CT-P13 a donc été établie par rapport à**

REMICADE (infliximab), la borne inférieure de l'IC_{95%}, de -16,0 % étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de - 20 %.

Résultats dans la population ITT

Une diminution du score CDAI de plus de 70 points a été observée chez 77/111 des patients ayant été randomisés à l'inclusion dans le groupe CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) (69,4 %, IC_{95 %} [59,9 ; 77,9]) et chez 81/109 (74,3 %, IC_{95 %} [65,1 ; 82,2]) de ceux du groupe REMICADE (infliximab) après 6 semaines de traitement. La différence entre les 2 groupes de traitement a été de - 4,9 %, IC_{95%} [-16,9 ; 7,3]). **La non-infériorité du biosimilaire CT-P13 a donc été établie par rapport à REMICADE (infliximab), la borne inférieure de l'IC_{95%}, de -17,0 % étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de - 20 %.**

En l'absence de gestion appropriée de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats des analyses exploratoires d'efficacité et concernant la qualité de vie évaluée par le score SBDIQ (critères de jugement secondaires descriptifs).

► Tolérance

Le profil de tolérance du CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) a été globalement similaire à celui de REMICADE (infliximab) jusqu'à 30 semaines de suivi, excepté pour les réactions locales au site d'administration plus fréquentes chez les patients des groupes C-C (8 ; 14,3 %) que chez ceux des groupes C-R (2 ; 3,6 %), R-R (5 ; 9,3 %) et R-C (4 ; 7,3 %).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux (13 (23,2 %) patients du groupe C-C, 17 (30,9 %) du groupe C-R, 12 (22,2 %) du groupe R-R et 13 (23,6 %) du groupe R-C) et les infections (14 (25,0 %) patients du groupe C-C, 14 (25,5 %) du groupe C-R, 10 (18,5 %) du groupe R-R et 17 (30,9 %) du groupe R-C).

Pour une période de suivi de 1 an, 147 (66,8 %) patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 64,3 % (N=36) dans le groupe C-C, 61,8 % (N=34) dans le groupe C-R, 68,5 % (N=37) dans le groupe R-R et 72,7 % (N=40) dans le groupe R-C. La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été similaire entre les différents groupes de traitement avant et après le switch de traitement à S30. La proportion de patients ayant rapporté au moins un EIG (événements graves) a été similaire entre les différents groupes de traitement avant et après le switch de traitement à S30.

La majorité des événements indésirables a été considérée par l'investigateur comme non lié au traitement. Un lien a été considéré pour 17 (30,4 %) patients du groupe C-C, 12 (21,8 %) du groupe C-R, 17 (31,5 %) du groupe R-R, et 17 (30,9 %) du groupe R-C. Aucun effet indésirable de grade > 4 ou décès n'a été rapporté.

Douze patients ont interrompu le traitement pour cause d'EI (3 patients dans chacun des groupes de traitement).

► Discussion

- Jusqu'à ce jour, aucun essai clinique randomisé n'avait comparé l'efficacité et la tolérance d'un biosimilaire à celles de l'infliximab (REMICADE) chez des adultes atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). L'étude CT-P13 3.4 est le premier essai clinique randomisé de phase I/III justifiant la validité du processus d'extrapolation de l'AMM d'un biosimilaire d'infliximab dans les MICI.
- La non-infériorité du CT-P13 (biosimilaire de REMICADE) par rapport à REMICADE (infliximab) a été démontrée dans les populations *per protocole* et en intention de traiter après 6 semaines de traitement⁹. Le choix de la marge de non-infériorité retenue, de - 20 %, est néanmoins discutable.
- Les données n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance sous CT-P13 (INFLECTRA, biosimilaire de REMICADE). Le nombre d'arrêt de traitement dû à des

⁹ US Food and Drug Administration. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. Guidance for industry. November 2016.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>

événements indésirables et à des événements indésirables graves au cours du traitement ont été similaires entre les différents groupes.

L'étude de non-infériorité présente deux limites importantes :

- elle n'est pas conçue pour conclure en termes d'efficacité entre les groupes biosimilaire et REMICADE (influximab) pour les critères de jugement secondaires au-delà de 6 semaines de traitement ;
- la durée de suivi des patients après la poursuite ou le switch à S30 a été courte, de 22 semaines.

En conclusion, la Commission estime que les résultats de l'étude de non-infériorité CT-P13 3.4 concernant INFLECTRA (biosimilaire de REMICADE) ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 21 janvier 2015 dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement de la maladie de Crohn (MC), selon la conférence de consensus européenne (ECCO)¹⁰, est d'obtenir la rémission clinique. Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Crohn, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

La prise en charge 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 (influximab et adalimumab) ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la MC est réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

INFLECTRA (influximab) en tant que médicament biosimilaire de REMICADE (influximab), a la même place que REMICADE (influximab) dans la stratégie thérapeutique dans chacune de ses indications. Dans la maladie de Crohn chez l'adulte, il s'agit d'un traitement de deuxième intention des formes actives modérées à sévères et des formes actives fistulisées après échec des corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

Depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence du 21 janvier 2015, la place d'INFLECTRA (influximab) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁰ Torres J, Bonovas S, Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14:4-22.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service médical rendu

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La spécialité INFLECTRA 100 mg (infliximab) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'INFLECTRA (infliximab), biosimilaire de REMICADE (infliximab), reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (REMICADE et ses autres biosimilaires : REMSIMA, FLIXABI et ZESSLY, administrés par voie IV) ainsi que deux anti-TNF α administrés par voie SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires) et infliximab (REMSIMA).

► INFLECTRA (infliximab) comme REMICADE (infliximab) est un traitement de deuxième intention de la maladie de Crohn dans les formes actives modérées à sévères ou des formes actives fistulisées, après échec, intolérance ou contre-indication des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

Intérêt de santé publique :

En tant que biosimilaire de REMICADE (infliximab), INFLECTRA (infliximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par INFLECTRA (infliximab) reste important dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré ; le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive) et aux posologies de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 21 janvier 2015.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>INFLECTRA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 585 980 4 3) 2 flacons en verre (CIP : 34009 585 981 0 4) 3 flacons en verre (CIP : 34009 585 982 7 2) 4 flacons en verre (CIP : 34009 585 983 3 3) 5 flacons en verre (CIP : 34009 585 985 6 2)
Demandeur	PFIZER SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10 septembre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament biosimilaire
Code ATC	2021 L Antinéoplasique et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti-TNF L04AB02 infliximab

09 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP D'INFLECTRA

Légende des variations

- En jaune, les textes ajoutés
- En vert, les textes modifiés
- En gris, les textes supprimés

RCP du 25/09/2014	RCP en vigueur (02/09/2020)
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Tuberculose</u></p> <p>Des tests appropriés, c'est-à-dire intradermo-réaction à la tuberculine et radiographie pulmonaire devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement du patient.</p> <p>[...]</p> <p><u>Atteintes hépatobiliaires</u></p> <p>De très rares cas de jaunisse et d'hépatites non infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de l'infliximab.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Tuberculose</u></p> <p>Des tests appropriés (par exemple intradermo-réaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire et/ou test de détection de l'interféron-gamma), devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de rappel patient</p> <p>[...]</p> <p><u>Atteintes hépatobiliaires</u></p> <p>Des cas de jaunisse et d'hépatites non infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de l'infliximab.</p> <p><u>Vaccinations</u></p> <p>Il est recommandé que les patients aient si possible leurs vaccinations à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant d'instaurer un traitement par Inflectra. Les patients sous infliximab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté les vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6).</p> <p>Dans un sous-groupe de l'étude ASPIRE de 90 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une proportion similaire de patients dans chaque groupe de traitement (méthotrexate plus placebo [n = 17], infliximab 3 mg/kg [n = 27] ou infliximab 6 mg/kg [n = 46]) a multiplié par deux le titrage d'anticorps contre un vaccin antipneumococcique polyvalent, indiquant que l'infliximab n'interférait pas avec les réponses immunitaires humorales indépendantes des lymphocytes T. Cependant, des études publiées dans la littérature dans diverses indications (par</p>

	<p>exemple, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn) suggèrent que les vaccins non vivants reçus pendant le traitement par anti-TNF, y compris l'infliximab, peuvent induire une réponse immunitaire plus faible que chez les patients ne recevant pas de traitement par anti-TNF.</p>
<p><u>Vaccins vivants et autres agents infectieux thérapeutiques</u> Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants de façon concomitante avec Inflectra.</p> <p>[...]</p>	<p><u>Vaccins vivants et autres agents infectieux thérapeutiques</u> Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. L'administration concomitante de vaccins vivants avec l'infliximab n'est pas recommandée.</p> <p>Chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab, une issue fatale due à une infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) a été rapportée suite à l'administration du vaccin BCG après la naissance. Un délai d'au moins six mois après la naissance est recommandé avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab (voir rubrique 4.6).</p> <p>[...]</p>
<p><u>Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs</u></p> <p>Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphomes T Hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF y compris l'infliximab.</p> <p>[...]</p> <p>Les données actuelles ne permettent pas de connaître l'influence du traitement par l'infliximab sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon (voir rubrique 4.8).</p>	<p><u>Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs</u></p> <p>Depuis la commercialisation, des cas de lymphomes T Hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF y compris l'infliximab.</p> <p>[...]</p> <p>Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale et utilisant des données des registres nationaux Suédois a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans. Un dépistage régulier doit être réalisé chez les femmes traitées par infliximab, y compris celles âgées de plus de 60 ans.</p> <p>[...]</p> <p>Les données actuelles n'indiquent pas que le traitement par l'infliximab a une influence sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon.</p>

<p>Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par l'infliximab augmentait le risque de développer un cancer chez les patients avec une dysplasie récemment diagnostiquée traités par l'infliximab, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient et l'arrêt du traitement envisagé.</p>	<p>Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par l'infliximab augmentait le risque de développer un cancer chez les patients avec une dysplasie récemment diagnostiquée traités par l'infliximab, les risques et bénéfices de la poursuite de ce traitement devront être attentivement considérés par le médecin.</p>
<p><u>Autres</u> Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Les données disponibles suggèrent que l'infliximab n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.</p> <p>[...]</p> <p><u>Vaccinations</u> Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination avant d'instaurer un traitement par Inflectra.</p>	<p><u>Autres</u> Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Aucun élément ne suggère que l'infliximab aggrave ou provoque des sténoses fibreuses</p> <p>[...]</p> <p><u>Vaccinations</u> Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination avant d'instaurer un traitement par infliximab. Les enfants sous infliximab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté les vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6).</p> <p>[...]</p> <p><u>Teneur en sodium</u> Inflectra contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il ne contient pratiquement pas de sodium. Inflectra est toutefois dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime pauvre en sodium(voir rubrique 6.6).</p>
<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Femmes en âge d'avoir des enfants</u> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Inflectra.</p> <p><u>Grossesse</u> Le nombre modéré de grossesses (environ 450) sous infliximab recueillies prospectivement et dont l'issue est connue, comprenant un nombre limité de grossesses avec une exposition au cours du premier trimestre de grossesse (environ 230), n'a pas révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse.</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Femmes en âge d'avoir des enfants</u> Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par infliximab.</p> <p><u>Grossesse</u> Le nombre modéré de grossesses sous infliximab recueillies prospectivement ayant abouti à un nouveau-né vivant et dont l'issue est connue, comprenant environ 1 100 grossesses exposées au cours du premier trimestre, n'a pas révélé d'augmentation du taux de malformations chez le nouveau-né.</p> <p>Basé sur une étude observationnelle d'Europe du Nord, un risque accru (OR, IC à 95% ; valeur de p) de césariennes (1,50 ; 1,14-1,96 ; p = 0,0032), de naissances</p>

<p>[...]</p> <p>L'expérience clinique disponible est trop limitée pour exclure tout risque, par conséquent l'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse.</p> <p>L'infliximab traverse la barrière placentaire et a été détecté jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par infliximab au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés in utero à l'infliximab dans les 6 mois suivant la dernière perfusion administrée à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).</p>	<p>prématurées (1,48 ; 1,05-2,09 ; p = 0,024), d'enfants nés de petites tailles pour l'âge gestationnel (2,79 ; 1,54-5,04 ; p = 0,0007), et de faible poids à la naissance (2,03 ; 1,41-2,94 ; p = 0,0002) a été observé chez les femmes exposées à l'infliximab pendant la grossesse (270 grossesses, avec ou sans immunomodulateurs/corticoïdes) par rapport aux femmes exposées uniquement aux immunomodulateurs et /ou aux corticoïdes (6460 grossesses). La contribution potentielle de l'exposition à l'infliximab et/ou de la sévérité de la maladie sous-jacente dans ces résultats demeure incertaine.</p> <p>[...]</p> <p>L'expérience clinique disponible est limitée. L'infliximab ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.</p> <p>L'infliximab traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 6 mois après la naissance. Après une exposition in utero à l'infliximab, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves qui peuvent devenir fatales. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés in utero à l'infliximab pendant au moins 6 mois après la naissance (voir rubriques 4.4 et 4.5). Des cas d'agranulocytose ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).</p>
<p>4.8 Effets Indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti TNF, rapportés avec l'infliximab, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/ syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépatobiliaires, un lymphome, un lymphome T hépatosplénique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>Description de certains effets indésirables au médicament</p>	<p>4.8 Effets Indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec l'infliximab, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/ syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépatobiliaires, un lymphome, un lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>Description de certains effets indésirables au médicament</p>

Réactions liées à la perfusion

Des cas extrêmement rares de perte transitoire de la vue et d'ischémie myocardique/infarctus survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion de l'infliximab ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

De plus, depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par l'infliximab.

Atteintes hépatobiliaires

Durant la surveillance depuis la commercialisation, de rares cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous infliximab (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (voir rubrique 5.1) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7%), sang dans les selles (9,7%), leucopénie (8,7%), bouffée vasomotrice (8,7%), infection virale (7,8%), neutropénie (6,8%), fracture osseuse (6,8%), infection bactérienne (5,8%), et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8%).

Réactions liées à la perfusion

Des cas de perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion de l'infliximab ont été rapportés.

Des événements (dont certains mortels) d'ischémies myocardique /infarctus et d'arythmie ont été rapportés, certains en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab ; des accidents vasculaires cérébraux ont également été rapportés en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

De plus, depuis la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par l'infliximab.

Atteintes hépatobiliaires

Durant la surveillance depuis la commercialisation, des cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous infliximab (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (voir rubrique 5.1) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7%), sang dans les selles (9,7%), leucopénie (8,7%), bouffée vasomotrice (8,7%), infection virale (7,8%), neutropénie (6,8%), infection bactérienne (5,8%), et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8%). De plus, des fractures osseuses (6,8%) ont été rapportées, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.