



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

04 Mars 2009

**REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
**Boîte de 1 flacon- Code CIP : 562 070-1**

**Laboratoire SCHERING-PLOUGH**

Infliximab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 13 août 1999 (AMM centralisée)

Date du rectificatif d'AMM concernant l'extension d'indication dans la maladie de Crohn chez l'enfant : 30 mai 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités dans la nouvelle indication (maladie de Crohn chez l'enfant).

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Infliximab

### 1.2. Originalité

Premier anti-TNF alpha à avoir une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Crohn chez l'enfant.

### 1.3. Indications

#### **« Maladie de Crohn chez l'enfant :**

**REMICADE est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants 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. REMICADE a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. »**

#### **« Maladie de Crohn chez l'adulte :**

REMICADE est indiqué dans :

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

#### **Rectocolite hémorragique :**

REMICADE est indiqué dans :

le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

#### **Polyarthrite rhumatoïde :**

REMICADE, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour :

la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients 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 :**

REMICADE 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 :

REMICADE est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.

REMICADE 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 REMICADE améliorait 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.

### Psoriasis :

REMICADE est indiqué dans :

le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre indication,

ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

### Note :

*Les modifications apportées au RCP concernant les indications Crohn adulte, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis feront l'objet d'un avis distinct.*

## **1.4. Posologie**

Maladie de Crohn (6 à 17 ans)

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Alors que pour certains patients, un intervalle d'administration plus court peut être nécessaire afin de maintenir le bénéfice clinique, pour d'autres, un intervalle de dose plus long semble suffisant. Les données disponibles ne permettent pas de continuer le traitement par infliximab chez les enfants qui n'auront pas répondu dans les 10 premières semaines de traitement.

Pour les autres indications : cf. RCP

## **2 MÉDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2009)**

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs  
L04 : Immunosuppresseurs  
L04A : Immunosuppresseurs  
L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs  
L04AA12 : Infliximab

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Aucun autre anti-TNF $\alpha$  n'a l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Médicaments ayant l'AMM dans la maladie de Crohn chez l'enfant :

- 5 ASA (mésalazine, sulfasalazine)
- corticoïdes
- azathioprine (AZA)

Médicaments utilisés hors AMM, dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant :

- méthotrexate (MTX)
- 6-mercaptopurine (6-MP)

Traitements nutritionnels

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'infliximab (REMICADE) dans le traitement de la maladie de Crohn active et sévère chez l'enfant âgé de 6 à 17 ans repose sur :

- une étude pivot REACH,
- une étude du Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGPN) et,
- trois études observationnelles.

Aucune étude n'a été réalisée versus placebo. Deux études pharmacocinétiques ont été fournies mais ne seront pas décrites.

#### Etude REACH<sup>1</sup> (étude pivot de l'AMM)

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab en traitement d'induction chez 112 patients âgés de 6 à 17 ans (âge médian 13 ans) ayant une maladie de Crohn d'activité modérée à sévère (PCDAI<sup>2</sup>>30). Un des objectifs secondaires était de comparer deux schémas d'administration de REMICADE en traitement d'entretien pour le maintien de la réponse et de la rémission clinique.

Le diagnostic de maladie de Crohn a été confirmé par biopsie et endoscopie. Les patients inclus devaient être traités par immunosuppresseurs (6-MP, AZA ou MTX) depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion et devaient être sous une dose stable de 6-MP, AZA ou MTX depuis au moins deux semaines (35 % recevaient également des corticoïdes à l'inclusion). Ces traitements antérieurs ont été maintenus à dose stable pendant toute la durée de l'étude.

#### Traitements

L'étude a comporté deux phases :

- une phase initiale non comparative au cours de laquelle tous les patients ont reçu 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6.
- une phase d'entretien comparant deux schémas d'administration de l'infliximab. Durant cette

---

1 Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-severe Crohn's Disease in Children. Gastroenterology 2007 ; 132 : 863-873.

2 PCDAI : Pediatric crohn's disease activity index, est un score validé pour l'évaluation de la sévérité de la maladie chez l'enfant ( Hyams et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Oct;41(4):416-21). Il est admis qu'un score PCDAI  $\geq$  30 indique une maladie d'activité modérée à sévère et qu'une réduction de 12,5 points du CDAI sous traitement reflète une réponse clinique considérée comme significative. A la différence du CDAI (Crohn's Disease Activity Index utilisé chez l'adulte), le PCDAI prend en compte la croissance staturale et accorde une moindre importance à l'évaluation subjective des symptômes mais davantage aux paramètres biologiques évaluant l'inflammation intestinale.

phase, les patients répondeurs à la semaine 10, ont été randomisés pour recevoir en traitement d'entretien soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines (2 mois), soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 12 semaines (3 mois) En cas de perte de réponse au cours du traitement d'entretien, le passage à une dose plus élevée (10 mg/kg) et/ou à un intervalle de dose plus court (toutes les 8 semaines) était autorisé.

### Critères d'évaluation

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été le pourcentage de répondeurs à la semaine 10, défini comme une réduction d'au moins 15 points du PCDAI et un score PCDAI  $\leq$  30.

Parmi les critères secondaires de cette étude, figuraient la réponse et la rémission clinique à 54 semaines (1 an). La rémission clinique était définie comme une réduction d'au moins 10 points du PCDAI.

### Résultats :

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Sujets Non Randomisés à S10	Sujets randomisés à S10			
		infliximab 5mg/kg q8S	infliximab 5mg/kg q12S	Total infliximab	Total des patients inclus
<b>Ancienneté de la maladie de Crohn (année)</b>					
N	9	52	51	103	112
moyenne $\pm$ écart-type	2,4 $\pm$ 1,6	2,3 $\pm$ 1,5	1,6 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 1,4	2,0 $\pm$ 1,4
<b>Durée des symptômes (mois)</b>					
N	8	47	48	95	103
moyenne $\pm$ écart-type	4,6 $\pm$ 2,9	6,6 $\pm$ 7,9	8,2 $\pm$ 9,6	7,4 $\pm$ 8,8	7,2 $\pm$ 8,5
<b>Croissance staturo-pondérale</b>					
Poids (kg) moyenne $\pm$ écart-type	47,9 $\pm$ 13,2	45,0 $\pm$ 17,3	41,9 $\pm$ 11,5	43,5 $\pm$ 14,7	43,8 $\pm$ 14,6
Taille (cm) moyenne $\pm$ écart-type	153,7 $\pm$ 18,0	153,1 $\pm$ 15,2	153,0 $\pm$ 14,6	153,1 $\pm$ 14,8	153,1 $\pm$ 15,0
<b>Sévérité de la maladie</b>					
Score PCDAI moyenne $\pm$ écart-type	41,7 $\pm$ 10,2	42,1 $\pm$ 9,2	40,1 $\pm$ 6,8	41,1 $\pm$ 8,1	41,2 $\pm$ 8,3
VS (mm/h) moyenne $\pm$ écart-type	30,6 $\pm$ 22,4	37,3 $\pm$ 18,7	41,9 $\pm$ 26,8	39,6 $\pm$ 23,1	38,9 $\pm$ 23,1
<b>Traitements concomitants</b>					
Sujets avec au moins 1 traitement concomitant	9 (100,0%)	52 (100,0%)	50 (98,0%)	102 (99,0%)	111 (99,1%)
Corticostéroïdes	3 (33,3%)	24 (46,2%)	12 (23,5%)	36 (35,0%)	39 (34,8%)
✓ Equivalent prednisone $\leq$ 1 mg/kg	2 (22,2%)	23 (44,2%)	10 (19,6%)	33 (32,0%)	35 (31,3%)
✓ Equivalent prednisone $>$ 1 mg/kg	1 (11,1%)	1 (1,9%)	2 (3,9%)	3 (2,9%)	4 (3,6%)
Agents Immunomodulateurs	9 (100,0%)	52 (100,0%)	49 (96,1%)	101 (98,1%)	110 (98,2%)
✓ 6-mercaptopurine/azathiopine	7 (77,8%)	46 (88,5%)	47 (92,2%)	93 (90,3%)	100 (89,3%)
✓ Methotrexate	2 (22,2%)	7 (13,5%)	2 (3,9%)	9 (8,7%)	11 (9,8%)
✓ Aminosalicylates	3 (33,3%)	31 (59,6%)	25 (49,0%)	56 (54,4%)	59 (52,7%)

### Résultats sur le critère principal

La proportion de sujets ayant eu une réponse clinique à la semaine 10 a été de 88,4 % (99/112).

### Résultats sur les critères secondaires

A la semaine 54,

-une réponse clinique a été obtenue chez 63,5 % (33/52) des patients recevant un traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines et chez 33,3 % (17/51) des patients sous infliximab toutes les 12 semaines ( $p < 0,002$ ),

-une rémission clinique a été obtenue chez 55,8 % (29/52) des patients recevant un traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines et chez 23,5 % (12/51) des patients sous infliximab toutes les 12 semaines ( $p < 0,001$ ).

Le RCP recommande le schéma d'entretien toutes les 8 semaines.

### Etude GFHGNP<sup>3</sup>

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab en traitement d'induction chez 40 patients âgés de 7 à 17 ans (moyenne  $13,9 \pm 2,2$  ans, médiane 14 ans) ayant une maladie de Crohn luminale d'activité modérée à sévère : Harvey Bradshaw Index (HBI)<sup>4</sup>  $\geq 5$  et VS  $> 20$  mm/h et/ou une maladie de Crohn fistulisée, résistantes à l'association d'un traitement immunosuppresseur (AZA, MTX, 6-MP) et d'une corticothérapie ( $> 0,3$  mg/kg un jour sur deux) depuis au moins 3 mois.

Un des objectifs secondaires était de comparer deux schémas d'administration d'infliximab en traitement d'entretien (toutes les 8 semaines versus à la demande) pour le maintien de la réponse et de la rémission clinique.

Cette étude a comporté deux phases :

- une phase initiale non comparative : tous les patients ont reçu trois perfusions de 5 mg/kg d'infliximab en traitement d'induction (S0, S2 et S6).

Le critère principal était la rémission clinique à S10 définie par un score HBI  $< 4$ , une vitesse de sédimentation  $\leq 20$  mm/h et/ou une fermeture complète des fistules et un sevrage des corticoïdes.

- une phase d'entretien, durant laquelle, les patients en rémission clinique à la semaine 10 ont été randomisés pour recevoir soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines en traitement d'entretien soit 5 mg/kg d'infliximab à la demande (uniquement en cas de rechute définie par un HBI  $\geq 5$  ou une fermeture incomplète ou une réouverture des fistules).

### Résultats :

A la semaine 10, 85% des patients (34/40) étaient en rémission clinique.

Neuf patients sur les 40 inclus n'ont pas participé à la phase d'entretien : 6 n'étaient pas en rémission clinique à S10 et 3 ont arrêté le traitement en raison d'une maladie active non contrôlée par la dose d'infliximab 5 mg/kg autorisée dans le protocole.

Dans le groupe ayant reçu un traitement d'entretien toutes les 8 semaines, 15/18 patients étaient en rémission clinique à S60 vs 8/13 patients dans le groupe recevant un traitement d'entretien « à la demande » en cas de rechute.

### Autres études

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la maladie de Crohn a également été évaluée dans 3 études observationnelles (deux études rétrospectives et une étude prospective) non comparatives ayant inclus de faibles effectifs (21 à 88 enfants), avec des critères d'évaluation multiples, sans définition d'un critère principal de jugement. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 1.

L'efficacité de REMICADE n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 6 ans.

---

3 réalisée par le Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique avec le soutien de Schering plough

4 Il s'agit d'un index d'activité de la maladie dont l'utilisation est plus facile que le CDAI en pratique quotidienne car le recueil des données est fait le jour de la consultation et non sur 7 jours comme pour le CDAI. Il est étroitement corrélé au CDAI. Ce score prend en compte : bien être général, masse et douleur abdominale, selles liquides, signes extra-digestifs, fistule, fissure anale, Score  $< 4$  : maladie inactive, score compris entre 4 et 12 : maladie active, score supérieur à 12 : maladie active très sévère

Tableau 1 : Autres données d'efficacité de REMICADE dans la maladie de Crohn pédiatrique

Etude	Méthodologie	Suivi	Effectif	Diagnostic et critères d'inclusion	Traitement (posologie et voie d'administration)	Critères d'évaluation	Résultats (efficacité)
Lamireau et al <sup>5</sup> Etude menée par le GFHGNP	Etude rétrospective	Au moins 3 mois	88 patients de moins de 18 ans (médiane 14 ans)	Maladie de Crohn active (66% des patients, n = 58) et/ou fistulisée (42% des patients, n = 37) réfractaire aux corticoïdes (70% des patients) et/ou aux autres immunosuppresseurs (82% des patients) et/ou à une nutrition parentérale (20% des patients)	1 à 17 perfusions (médiane = 4) de 5 mg/kg de REMICADE® sur une période médiane de 4 mois [1-17 mois]. Les modalités d'administration de l'infliximab n'ont pas été précisées	Ont été mesurés à 3 mois : score de Harvey-Bradshaw <sup>4</sup> (HBI), VS, CRP, fermeture des fistules, amélioration des symptômes (réduction du HBI et VS) rémission clinique (HBI ≤ 4 et VS ≤ 20 mm, ou fermeture des fistules) rechute (augmentation du HBI, VS ou réouverture des fistules)	L'amélioration des symptômes (réduction du HBI et VS) a été observée chez 40 patients (53%) 26 patients (34 %) étaient en rémission clinique alors que 10 patients (13 %) ont eu une rechute.
Wynands et al <sup>6</sup> Menée à partir de la banque de données des hôpitaux Necker-Enfants Malades et Robert Debré à Paris (entre 2000 et 2004)	Etude rétrospective	Au moins 3 cures d'infliximab et suivi au moins 1 an après l'arrêt de l'infliximab	38 enfants âgés de 10,7 ± 2,2 ans	Maladie de Crohn active et/ou fistulisée corticodépendante (n = 20) ou corticorésistante (n = 11) et/ou résistants aux autres immunosuppresseurs (n = 30, AZA/6-MP et n = 2, MTX).	traitement d'induction : 3 perfusions de 5 mg/kg à S0, S2 et S6 d'infliximab phase d'entretien : les patients répondeurs ont été répartis en 2 groupes pour recevoir soit : -un traitement d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab ® toutes les 8 semaines pendant 12 mois (n =20) -aucun traitement (n=16)	score de Harvey-Bradshaw (HBI), rémission clinique (HBI < 5), fermeture des fistules, cicatrisation des muqueuses (disparition des lésions inflammatoires ou ulcérations).	Au terme de la phase d'induction, 36 patients (95%) étaient en rémission clinique.  Phase d'entretien : 11patients sur les 20 sous infliximab étaient en rémission clinique à 12 mois. 12 patients sur les 16 sans traitement d'entretien ont eu des rechutes dans un délai médian = 4 mois.

5 Lamireau T. et al. Efficacy and tolerance of infliximab in Children and Adolescents with Crohn's disease .Inflamm Bowel Dis 2004;10:745-750.

6 Wynands et al. 12 month follow up after successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease JPGN 2008;46:293-298.

Etude	Méthodologie	Suivi	Effectif	Diagnostic et critères d'inclusion	Traitement (posologie et voie d'administration)	Critères d'évaluation	Résultats (efficacité)
<b>Etude Cezard et al<sup>6</sup></b>	Etude prospective	1 an	21 enfants âgés de 15 ± 2 ans	Maladie de Crohn active et/ou fistulisée dépendants ou résistants aux corticoïdes et/ou aux autres immunosuppresseurs et/ou à une nutrition parentérale.	Traitement d'induction 3 perfusions de REMICADE 5 mg/kg à S0, S2 et S6 moyenne de 2-7 perfusions de REMICADE 5 mg/kg par patient : un patient a eu une seule perfusion	score de Harvey-Bradshaw (HBI), VS, CRP, fermeture des fistules, réduction ou arrêt des corticoïdes, z-score de croissance.	A 3 mois : une réduction du HBI de 8 à 1, 19 patients étaient en rémission (HBI < 4) 10/21 patients ont arrêtés de prendre des corticoïdes toutes les fistules ont été fermées.  A 1 an : 90% des patients étaient en rechute malgré les immunosuppresseurs administrés. Une perfusion supplémentaire d'infliximab a été nécessaire chez 63% des patients. Le z-score de croissance mesuré à une année d'intervalle a été amélioré chez 10 des patients qui n'avaient pas terminé leur puberté

6 Cezard JP ,Nouaili N ,Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumors necrosis factors (Remicade) in severe pediatric Crohn's disease.J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 ;36:632-636.

### 3.2. Tolérance

La tolérance de REMICADE chez l'enfant a été similaire à celle observée chez l'adulte. Les réactions à la perfusion et les infections ont été les effets indésirables les plus fréquents : dans l'étude REACH, 17% des patients ont eu une réaction à la perfusion<sup>7</sup> et 54% une infection dont 8% sévère nécessitant une antibiothérapie.

Le plan de gestion de risque intègre la mise en place d'un registre pédiatrique dans 3 à 5 pays européens, dont la France. L'objectif de ce registre est de recueillir des données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de REMICADE chez l'enfant. Il est prévu d'inclure 2 000 patients qui seront suivis pendant 20 ans.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab (REMICADE) 5 mg/kg en traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn sévère, résistante aux traitements conventionnels (corticoïdes, immuno-modulateurs et traitement nutritionnel) ont été évaluées chez 299 enfants âgés de 6 à 17 ans dans des études ouvertes de comparaison de doses ou de modalités d'utilisation. Les patients ont reçu de l'infliximab en traitement d'induction (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6), puis en traitement d'entretien (5 mg/kg toutes les 8 semaines, toutes les 12 semaines ou à la demande).

Dans l'étude REACH, 99 des 112 patients inclus (88,4%) ont été répondeurs<sup>8</sup> à la semaine 10 et ont reçu en traitement d'entretien 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines. A la semaine 54, 63,5 % (33/52) des patients recevant un traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines ont eu une réponse clinique versus 33,3 % (17/51) des patients recevant un traitement d'entretien par infliximab toutes les 12 semaines.

Dans l'étude du Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique, 34 patients sur les 40 inclus (85%) étaient en rémission complète<sup>9</sup> à la semaine 10 et ont reçu un traitement d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines ou à la demande. Dans le groupe ayant reçu un traitement d'entretien toutes les 8 semaines, 15/18 patients étaient en rémission clinique à S60 vs 8/13 patients dans le groupe recevant un traitement d'entretien à la demande.

L'efficacité de l'infliximab en vie réelle a été évaluée dans trois études observationnelles. Des résultats sur l'amélioration des symptômes similaires à ceux des deux études précédentes ont été observés. La Commission de la transparence regrette l'absence de données comparatives.

La tolérance de l'infliximab chez l'enfant dans les études présentées dans le dossier a été comparable à celle déjà connue chez l'adulte. Cependant, on ne dispose pas de données à long terme (> 1 an) dans cette population pédiatrique.

---

7 une réaction liée à la perfusion était définie par tout type d'EI survenant pendant ou dans l'heure suivant la perfusion. Les réactions liées à la perfusion survenant chez plus de 2 patients étaient de type rougeur (rapportés chez 8 patients), infiltration au point d'injection et dyspnée (rapportée chez 4 patients), sueur, urticaire, douleur thoracique, vomissement, hypotension, paresthésie (chaque symptôme ayant été rapporté chez 2 patients)

8 La réponse clinique avait été définie comme une réduction d'au moins 15 points du PCDAI<sup>2</sup>.

9 La rémission clinique avait été définie par une rémission complète (score HBI<4 ; VS ≤ 20 mm/h) et/ou une fermeture complète des fistules et un sevrage des corticoïdes

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale très invalidante qui évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Chez l'enfant et l'adolescent, le principal facteur de gravité est lié au risque de retard de croissance staturo-pondérale, souvent associé à un retard pubertaire.

REMICADE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.  
Son rapport efficacité / effets indésirables est important.

#### Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie de Crohn est modéré, Celui de la maladie de Crohn de l'enfant est faible, compte tenu du moindre nombre de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn y compris chez l'enfant, est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO10, Plan national maladies rares, Médicaments pédiatriques). Ce besoin est particulièrement important dans les situations cliniques pour lesquelles REMICADE est indiqué.

Les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément d'information sur l'effet de REMICADE sur la mortalité et/ou le recours à la chirurgie.

Au vu des données disponibles (étude ouverte, études observationnelles non comparatives) mais compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique, un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, notamment sur la croissance staturo-pondérale, est attendu pour la spécialité REMICADE en association au traitement conventionnel immunosuppresseur. Cet impact ne peut être que faible d'un point de vue populationnel.

De plus, la transposabilité des résultats des études à la pratique n'est pas assurée notamment en raison des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme et du doute sur la tolérance des anti-TNF.

La spécialité REMICADE devrait être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour la spécialité REMICADE dans cette indication chez l'enfant, mais cet intérêt reste à démontrer.

REMICADE est un médicament de deuxième intention, après échec du traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel.

A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par une autorisation de mise sur le marché.

Le service médical rendu par REMICADE est important dans cette indication.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate, ou 6-mercaptopurine) et un traitement nutritionnel; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, REMICADE® en association à un traitement immunosuppresseur conventionnel, en l'absence d'alternative thérapeutique, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la stratégie de prise en charge de cette affection.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Selon les recommandations de la conférence de consensus (European Crohn and Colitis Organization - ECCO<sup>11</sup>), le traitement de la maladie de Crohn active fait appel aux corticoïdes. En cas de cortico-dépendance, des immunosuppresseurs : AZA, 6-MP (hors AMM), ou MTX (hors AMM) peuvent être prescrits.

L'emploi de l'infliximab est réservé à l'échec ou à l'intolérance du traitement conventionnel incluant les corticoïdes, les immunosuppresseurs (AZA, MTX ou 6-MP) et le traitement nutritionnel.

Aucun autre anti-TNF alpha n'a actuellement l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn pédiatrique.

REMICADE est donc un traitement de deuxième intention dans la maladie de Crohn chez l'enfant. Compte tenu des données disponibles, REMICADE devra être prescrit de préférence en association à un immunosuppresseur.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de REMICADE correspond aux enfants de 6 à 17 ans atteints de maladie de Crohn active, sévère, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel de première intention.

L'incidence annuelle de la maladie de Crohn chez l'enfant en France peut être estimée à partir du registre EPIMAD à 2,3 pour 100 000<sup>12</sup>.

En appliquant ce chiffre à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans (données INED 2008, 9 387 000), la population d'enfants atteints de maladie de Crohn peut être estimée à 216 cas par an.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de malades sévères non-répondeurs aux traitements conventionnels, susceptible d'être traitée par REMICADE.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et les nouvelles posologies de l'AMM

La Commission de Transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme des enfants atteints de maladie de Crohn et traités par REMICADE. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

---

11 Stange. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis. Gut 2006; 55 (Suppl 1) : i1-i15.

12 Vernier- Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural History of Pediatric Crohn's disease: a population based cohort study. Gastroenterology 2008 ; 135 : 1106-1113

- Les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, antécédents, profil clinique (fréquence et sévérité des poussées, étendue des lésions, niveau d'activité au score PCDAI, existence de fistules, sténoses, complications infectieuses...), existence d'un retard staturo-pondéral.
- Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux (notamment corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés,
- La fréquence des arrêts de traitement et leur motif.
- Le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long terme y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (colectomie, résection du grêle...),
- L'impact sur la croissance staturo-pondérale et le retard pubertaire, notamment en lien avec le niveau de sevrage en corticoïdes.
- La tolérance à long terme de cette spécialité.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Le protocole et la durée de l'étude devront être justifiés par un comité scientifique indépendant.