



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

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

Laboratoire MSD France

Infliximab

Code ATC : L04AB12 (anti-TNF)

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

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

Date du rectificatif d'AMM concernant la modification du libellé d'indication dans la maladie de Crohn de l'adulte (inclusion des formes modérées) : 20 avril 2011

Date du dernier rectificatif d'AMM : 04 avril 2012 (extension d'indication dans la rectocolite hémorragique chez l'enfant)

Motif de l'examen : Modification des conditions d'inscription Collectivités dans la maladie de Crohn de l'adulte (extension de l'indication aux formes modérées)

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Infliximab

1.2. Indications

1.2.1. Indication faisant l'objet de la demande

Maladie de Crohn (non fistulisée) chez l'adulte :

Ancien libellé

« 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.

Nouveau libellé :

« « REMICADE est indiqué dans :

- le traitement de la maladie de Crohn active, **modérée** à 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.

1.2.2. Indications non concernées par cette évaluation

En gastro-entérologie

Maladie de Crohn fistulisée chez l'adulte

« Remicade est indiqué dans 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). »

« 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.

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.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant (nouvelle indication non encore évaluée par la Commission)

REMICADE 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 ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

En rhumatologie

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 (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.

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 DMARD 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 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 :

« 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. »

1.3. Posologie

« REMICADE doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis. REMICADE doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions de REMICADE doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés exercés à détecter toute complication liée aux perfusions. Les patients traités par REMICADE devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.

Pendant le traitement par REMICADE, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

Posologie dans la maladie de Crohn active, **modérée à sévère** :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale. Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines ou
- Ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose. »

Pour les autres indications se référer au RCP.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04 : Immunosuppresseurs
L04A : Immunosuppresseurs
L04AB : Anti-TNF alpha
L04AB12 : Infliximab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun autre anti-TNF n'est indiqué dans le traitement des formes modérées de la maladie de Crohn réfractaires aux corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

HUMIRA (adalimumab) est indiqué uniquement dans les formes actives et sévères réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

- Corticoïdes fortes doses (voie orale/voie IV)
- Les immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate*, 6-mercaptopurine*)

** Dignass et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4: 28-62

* Médicaments dont l'usage est établi mais qui n'ont pas l'AMM dans cette indication

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Contexte

Pour mémoire, REMICADE a été le 1^{er} anti-TNF à disposer d'une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn active sévère ou fistulisée, malgré un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur en traitement d'induction (le 13 août 1999) puis en traitement d'entretien (le 15 mai 2003).

Le 5 janvier 2000, la Commission de la transparence lui avait attribué un SMR important et avait considéré que « dans le cadre de ses indications limitées aux patients réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active sévère ou fistulisée, REMICADE représentait un apport thérapeutique majeur ».

Le 1^{er} septembre 2004, en traitement d'entretien, la Commission avait considéré que son SMR était important et que : « REMICADE apportait une amélioration du service médical rendu modérée de niveau III par rapport à l'absence de traitement d'entretien. »

A l'appui des résultats de l'étude SONIC, présentée ci-après, le laboratoire sollicite une confirmation des avis précédents de la Commission dans la nouvelle indication de REMICADE étendue aux formes modérées de la maladie de Crohn.

3.2. Efficacité

Etude SONIC (réalisée entre mars 2005 et novembre 2008)¹

Objectif

Comparer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab seul ou en association à l'azathioprine à celles de l'azathioprine seule chez des patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère (score CDAI² compris entre 220 et 450) et naïfs de traitement par immunosuppresseurs et biologiques.

Méthodologie

Etude contrôlée, randomisée, double aveugle jusqu'à la semaine 30 suivie d'une extension avec maintien de l'aveugle jusqu'à la semaine 50.

Principaux critères d'inclusion

- Patients âgés d'au moins 21 ans, atteints de maladie de Crohn modérée à sévère ($220 \leq \text{CDAI} \leq 450$), depuis au moins 6 semaines avec colites, iléites, ou iléocolites confirmées par radiographie ou endoscopie et remplissant au moins un des critères suivants :
 - cortico-dépendants (score CDAI ≥ 220 après diminution de la dose de corticoïdes) ;
 - ayant démarré au moins leur second traitement corticoïde oral au cours des 12 derniers mois ;
 - en échec des 5-ASA (réponse inadéquate après un traitement d'au moins 4 semaines à la posologie de 2,4 g/j ou équivalent en sulfasalazine) ;
 - en échec de budésonide (réponse inadéquate à un traitement d'au moins 4 semaines à la dose de 6 mg/jour).
- naïfs de traitement immunosuppresseur ou biologique.

1 Colombel et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 ;362(15):1383-1395.

2 Crohn's Disease Activity Index (CDAI) évalue les signes et symptômes de la maladie. Il comprend 8 composants : 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'anti-diarrhéique, l'hématocrite et, le poids. Le score s'échelonne de 0 à 600. L'activité de la maladie est jugée selon la valeur du score CDAI : $150 > \text{CDAI} > 220$: légère, $220 > \text{CDAI} > 450$: modérée, $\text{CDAI} > 450$: sévère. On considère qu'il y a une réponse clinique en cas de réduction du score CDAI ≥ 70 ou 100.

Traitements

Les patients inclus ont été randomisés en 3 groupes pour recevoir pendant la phase double aveugle soit :

- l'infliximab+azathioprine – IFX+AZA (perfusions d'infliximab 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 et comprimés d'azathioprine 2,5 mg/kg/jour), n=169
- l'infliximab+placebo – IFX+PBO (perfusions d'infliximab 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 et comprimés de placebo d'azathioprine 2,5 mg/kg/jour), n=169
- l'azathioprine+placebo – AZA+PBO (perfusions de placebo aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 et comprimés d'azathioprine 2,5 mg/kg/jour), n=170

Les traitements concomitants autorisés étaient les 5-ASA, les corticoïdes systémiques et le budésonide.

Critères d'évaluation

Critère principal :

Le critère principal d'évaluation a été la rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 26, définie comme la proportion de patients ayant un CDAI<150 et n'ayant pas reçu de corticoïdes oraux systémiques (prednisolone ou équivalent ou, budésonide à une dose > 6 mg/jour pendant au moins 3 semaines).

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- taux de cicatrisation des muqueuses mesuré par endoscopie à la semaine 26 chez les patients ayant une ulcération à l'inclusion,
- rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 50,
- dose de la corticothérapie au cours du temps.

Résultats :

Les caractéristiques médicales des patients étaient comparables dans les 3 groupes de traitement, cf. tableau 1. Les patients avaient en moyenne 36,3 ans ; 41% des patients étaient traités par corticoïdes ou budésonide et 54% par 5-ASA.

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude SONIC.

	IFX+AZA	IFX+PBO	AZA+PBO	Total
Patients randomisés	169	169	170	508
Age médian (ans)	35	34	35	34
Durée de la maladie (années) moyenne±DS médiane	5,8±7,13 2,2	6,1±8,01 2,2	6,0±7,50 2,4	6,0±7,55 2,3
CDAI Patients évalués moyenne±DS	168 289,9±55,03	168 284,8±62,08	169 287,2±52,91	505 287,3±56,73
CRP (mg/dl) Patients évalués moyenne±DS	165 1,92±2,25	168 2,42±2,970	169 2,41±3,38	502 2,25±2,911
IBDQ Patients évalués moyenne ±DS	167 125,3±28,85	166 126,7±30,34	166 122,1±29,66	499 124,7±29,62
Traitements à l'inclusion Corticoïdes et budésonide pour la maladie de Crohn Dose moyenne de corticoïde	66 (39,1%)	79 (46,7%)	65 (38,2%)	210 (41,3%)
0 mg	122 (72,2%)	117 (69,2%)	130 (76,5%)	369 (72,6%)
< 20 mg	14 (8,3%)	19 (11,2%)	14 (8,2%)	47 (9,3%)
≥ 20 mg	33 (19,5%)	33 (19,5%)	26 (15,3%)	92 (18,1%)
Dose moyenne de budésonide	19 (11,2%)	28 (16,6%)	25 (14,7%)	72 (14,2%)
≤ 6 mg	6 (3,6%)	8 (4,7%)	8 (4,7%)	22 (4,3%)
> 6 mg	13 (7,7%)	20 (11,8%)	17 (10,0%)	50 (9,8%)
Patients traités par au moins 5- ASA	85 (50,3%)	87 (51,5%)	104 (61,2%)	276 (54,3%)

Sur les 508 patients randomisés, 5 patients n'ont pas été traités (1 dans le groupe IFX+AZA, 3 dans le groupe IFX+PBO et 1 dans le groupe AZA+PBO). Parmi les 503 patients traités, 190 (37,4%) ont arrêté prématurément le traitement (48 dans le groupe IFX+AZA, 58 dans le groupe IFX +PBO et 84 dans le groupe AZA+PBO). La principale raison d'arrêt de traitement a été la survenue d'événements indésirables (16,9%).

➤ Résultats sur le critère principal

La proportion de patients ayant obtenu une rémission sans corticoïdes à S26 a été statistiquement plus élevée avec :

- IFX+AZA (96/169, 56,8%) qu'avec AZA+PBO (51/170, 30,0%), soit un bénéfice absolu de 26,8%, $p < 0,001$;
- IFX+AZA (96/169, 56,8%) qu'avec IFX+PBO (75/169, 44,4%), soit un bénéfice absolu de 12,4%, $p = 0,02$;
- IFX+PBO (75/169, 44,4%) qu'avec AZA+PBO (51/170, 30,0%), soit un bénéfice absolu de 14,4%, $p = 0,006$.

➤ Résultats sur certains critères secondaires

○ Taux de cicatrisation des muqueuses

La proportion de patients ayant obtenu une cicatrisation des muqueuses à S26 a été statistiquement plus élevée avec :

- IFX+AZA (47/107, 43,9%) qu'avec AZA+PBO (18/109, 16,5%), $p < 0,001$;
- IFX+PBO (28/93, 30,1%) qu'avec AZA+PBO (18/109, 16,5%), $p = 0,023$.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre l'association infliximab/azathioprine (47/107, 43,9%) et l'infliximab en monothérapie (28/93, 30,1%).

○ Corticoïdes

Les variations des paramètres liés à la prise de corticoïdes (dose moyenne de corticoïdes systémiques, pourcentage de patients recevant des corticoïdes et nombre total de jours d'administration de corticoïdes systémiques) ont été similaires dans les groupes. La proportion de patients ayant reçu une corticothérapie systémique au cours de la phase principale de l'étude a été de 34,3% dans le groupe IFX+AZA, de 35,5% dans le groupe IFX+PBO et de 35,3% dans le groupe AZA+PBO.

○ Rémission clinique sans corticoïde à la semaine 50

Au cours de la phase d'extension de l'étude (entre S30 et S50), les patients initialement traités par IFX +AZA et IFX+PBO ont poursuivi leur traitement par 5 mg/kg d'IFX toutes les 8 semaines à S30, 38 et 46 et ceux initialement traités par AZA+PBO ont été traités par placebo. Sur les 280 patients inclus, 13,6% (16,7% avec IFX +AZA, 12,4% avec IFX +PBO et 10,7% avec AZA+PBO) ont arrêté le traitement de manière prématurée principalement pour événements indésirables (6,8%).

La proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique sans corticoïde à S50 a été plus élevée dans le groupe IFX+AZA (78/108, 72,2%) que dans le groupe AZA+PBO (41/75, 54,7%), $p = 0,01$. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les groupes IFX+PBO (60,8%) et AZA+PBO (54,7%) ni entre IFX+ AZA et IFX+PBO.

3.3. Tolérance

Au cours de l'étude SONIC (phases double aveugle et d'extension), la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été similaire entre les groupes de traitements (89,9% dans le groupe IFX+AZA 89% dans le groupe IFX+PBO et 89,4% dans le groupe AZA+PBO).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (61%). Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables a été de 18% au cours de la période double-aveugle et de 6,4% au cours de la phase d'extension essentiellement pour troubles gastro-intestinaux. L'événement indésirable grave le plus fréquent a été une pancréatite aiguë dont 1 cas rapporté dans le groupe IFX+AZA (0,6%), aucun dans le groupe IFX+PBO et 4 cas dans le groupe AZA+PBO (2,5%).

Des infections graves liées au traitement ont été notées chez 3,9% des patients du groupe IFX+AZA, 4,9% de ceux du groupe IFX+PBO et 5,6% des patients du groupe AZA+PBO. Un cas de tuberculose d'évolution favorable a été observé chez un patient du groupe IFX+AZA.

Un cancer colorectal a été diagnostiqué chez 2 patients du groupe AZA+PBO.

Un décès est survenu à la suite d'une colectomie chez un patient du groupe AZA+PBO, l'imputabilité au traitement n'a pas été retenue par l'investigateur.

Des événements liés à la perfusion sont survenus chez 5% des patients du groupe IFX+AZA, 16,6% du groupe IFX+PBO et 5,6% dans le groupe AZA+PBO. Les plus fréquents ont été les réactions liées à la perfusion, pyrexie, vertiges, paresthésie. Un cas de réaction anaphylactique ayant conduit à l'arrêt du traitement a été observé chez un patient du groupe IFX+PBO. L'évolution de ce cas a été favorable.

Au total, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié avec REMICADE dans cette étude.

3.4. Conclusion

Une étude (SONIC), randomisée, a comparé en double aveugle pendant 30 semaines, 3 groupes de traitement: : infliximab seul (5 mg/kg à S0, S2, S6, S14 et S22) infliximab associé à azathioprine, (2,5 mg/kg/jour) et azathioprine seule chez 508 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (score CDAI entre 220 à 450). Entre S30 et S50, les patients initialement traités par infliximab seul ou associé à azathioprine ont été traités par infliximab seul à S30, 38 et 46 et ceux initialement traités par AZA+PBO ont été traités par placebo. Les patients inclus étaient naïfs d'anti-TNF et d'immunosuppresseurs mais pouvaient être cortico-dépendants, cortico-résistants ou en échec des aminosalicylés (5 ASA) et avaient une maladie de Crohn d'évolution récente (durée médiane de la maladie : 2,3 ans). Les 5-ASA, les corticoïdes systémiques et à usage local (budésonide) étaient autorisés en traitements concomitants.

Le critère principal de jugement a été le pourcentage de patients en rémission clinique (CDAI<150) n'ayant pas reçu de corticoïde oral systémique ou à usage local (budésonide > 6 mg/jour) pendant au moins 3 semaines, à la semaine 26. Les résultats de suivi avec maintien de l'aveugle à 50 semaines ont aussi été fournis.

Les patients inclus avaient en moyenne 36,3 ans, 41% des patients étaient traités à l'inclusion par corticoïdes systémiques ou à usage local (budésonide) et 54% par 5-ASA.

Le pourcentage de patients en rémission clinique sans corticoïde à S26 a été plus élevée avec l'association infliximab/azathioprine qu'avec azathioprine seule (56,8% vs 30,0%, différence 26,8%, $p < 0,001$) et qu'avec infliximab seul (56,8% vs 44,4% ; différence 12,4%, $p = 0,02$). Le pourcentage de patients en rémission clinique sans corticoïdes à S26 a été plus élevée avec infliximab seul qu'avec azathioprine seule (44,4% vs 30,0%, différence 14,4%, $p = 0,006$)

L'association infliximab/azathioprine a été également supérieure à l'azathioprine seule sur la proportion de patients avec cicatrisation des muqueuses (critère secondaire) à S26 (43,9% vs 16,5% ; $p < 0,001$), La proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique sans corticoïde à S50 a été plus élevée dans le groupe IFX+AZA (72,2%) que dans le groupe AZA+PBO (54,7%), $p < 0,01$.

Entre S30 et S50, sur les 280 patients inclus, 16,7%, 12,4% et 10,7% respectivement avec infliximab/azathioprine, infliximab seul et azathioprine seul ont arrêté le traitement de manière prématurée principalement pour événements indésirables (6,8%).

Aucun nouvel effet indésirable associé à l'infliximab n'a été identifié dans cette étude. La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été similaire entre infliximab/azathioprine (89,9%), infliximab seul (89%) et azathioprine seule (89,4%) dont les plus fréquents ont été gastro-intestinaux (61%).

Parmi les effets indésirables graves, des infections (3,9%, 4,9% et 5,6% respectivement avec infliximab/azathioprine, infliximab seul et azathioprine seule) et des réactions à la perfusion (5%, 16,6% et 5,6% respectivement avec infliximab/azathioprine, infliximab seul et

azathioprine seule) ont été rapportés chez les patients traités par l'infliximab au cours de cette étude.

3.5. Données complémentaires

Le laboratoire a fait état :

- de l'étude ACCENT I, dont les résultats ont déjà été analysés par la commission dans ses précédents avis;
- d'une étude ouverte de comparaison de 2 stratégies de traitement (traitement précoce par infliximab + azathioprine ou traitement par corticoïde puis en cas d'aggravation traitement par azathioprine puis infliximab ;
- d'une étude de suivi à long terme (suivi médian de 55 mois) d'une cohorte de patients atteints de maladie de Crohn luminale et fistulisée.

Au total, les résultats de ces études ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet de REMICADE dans le traitement des formes modérées de la maladie de Crohn, objet de la présente évaluation.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. 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.

REMICADE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt en termes de santé publique :

La prévalence de la maladie de Crohn augmente chez l'adulte, de même que son incidence chez l'enfant. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, du caractère chronique de l'affection, de ses complications (sténoses, perforations, abcès abdominaux ou pelviens) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social.

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie de Crohn peut donc être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par la nouvelle indication de REMICADE (forme modérée de la maladie chez des patients intolérants ou non répondeurs à un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

Compte tenu des données cliniques disponibles issues d'une seule étude, il est vraisemblablement attendu de la spécialité REMICADE un impact modéré en termes de morbidité (rémission clinique sans corticoïde associé) et de qualité de vie. Cependant, l'amélioration supplémentaire de la qualité de vie par rapport l'azathioprine seule est non cliniquement pertinente (différence observée inférieure à la différence minimale définie pour l'IBDQ à 16 points)..

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée en raison de la difficulté de repérage des patients ayant une forme modérée en vie réelle (score utilisé dans l'essai difficilement utilisé en pratique médicale courante).

De plus, les données fournies n'apportent pas d'élément sur l'impact d'un traitement plus précoce par REMICADE sur un moindre recours aux hospitalisations ou sur un retard à la chirurgie abdominale (stomies, résections).

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

En conséquence, il est attendu un intérêt en santé publique pour REMICADE dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Son rapport efficacité / effets indésirables est important dans les formes modérées n'ayant pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou pour lesquelles ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

REMICADE est un médicament de deuxième intention après échec des corticoïdes **et/ou** des immunosuppresseurs.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les données soumises dans le cadre de la demande d'extension d'indication de REMICADE aux formes modérées de la maladie de Crohn en échec de corticoïdes ne sont pas de nature à modifier les ASMR précédemment attribués dans le cadre de la maladie de Crohn.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la conférence de consensus (European Crohn and Colitis Organization - ECCO³, le traitement des formes modérées et actives de la maladie de Crohn fait appel aux corticoïdes systémiques ou au budésônide. Les immunosuppresseurs dont l'azathioprine ou le méthotrexate (hors AMM) en association aux corticoïdes constituent aussi une option thérapeutique.

Les anti-TNF peuvent être utilisés chez les patients ayant des signes objectifs de maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Leur rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué.

4.4. Population cible

La population cible de REMICADE dans cette extension d'indication de la maladie de Crohn correspond aux patients atteints de maladie de Crohn active, modérée réfractaires aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs.

Selon les résultats d'une étude nationale publiée en 2006⁴ réalisée à partir des données de l'assurance maladie relatives aux ALD pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) entre janvier 2000 et décembre 2002, les taux d'incidence pour 100 000 étaient de 8,1 [8,0-8,3] pour la maladie de Crohn et de 7,1 [7,0-7,3] pour la RCH.

La prévalence de la maladie de Crohn en France est de 110/100 000⁵. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2012 (50 893 000), la population atteinte en France peut être estimée à 56 000 patients.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles⁶, on estime que 6% à 30% des malades sont réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

Ainsi, la population relevant d'un traitement par anti-TNF dont REMICADE serait donc comprise entre 3360 à 16 800 patients.

Parmi ces patients, la part des formes modérées ne peut être définie avec précision faute de données épidémiologiques.

Ainsi, l'ajout des formes modérées à l'indication thérapeutique de REMICADE dans la maladie de Crohn ne modifie pas la population cible en dehors de l'actualisation des données INSEE au 1^{er} janvier 2012, la population cible ayant été définie dans les avis précédents de la commission indépendamment de la sévérité de la maladie faute de données épidémiologiques.

A titre indicatif, 117 821 patients ont été pris en charge par l'assurance maladie en 2010 au titre de l'ALD 24 (RCH et maladie de Crohn évolutives).

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 (maladie de Crohn modérée).

3 Dignass et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 28-62.

4 Nerich V. et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:218-226

5 Pr Cortot. Crohn's disease. *Orphanet Encyclopedia*, Juin 2003

6 Faubion WA Jr et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60