

AVIS DE LA COMMISSION

8 novembre 2000

REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
(Boîte de 1)

Laboratoires SCHERING PLOUGH

Infliximab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier ; Prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie ou en médecine interne ou en chirurgie digestive ou en rhumatologie

Date de l'AMM : 13 août 1999

Date de l'extension d'indication : 27 juin 2000

Caractéristiques de la demande : extension d'indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Infliximab

Indications

Polyarthrite rhumatoïde

- la réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux médicaments modifiant la maladie, dont le méthotrexate, a été inappropriée.

L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le méthotrexate.

Maladie de Crohn :

- 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.

- traitement de la maladie de Crohn fistulisée, chez les patients qui n=ont pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit.

Posologie

REMICADE doit être administré par voie intraveineuse chez l'adulte et n=a pas été étudié chez l'enfant (0 - 17 ans).

Le traitement Remicade doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou des maladies inflammatoires de l'intestin.

Tous les patients recevant Remicade doivent être maintenus en observation pendant au moins 1-2 heures après la perfusion à cause des effets indésirables. Un équipement d'urgence doit être disponible.

Polyarthrite rhumatoïde :

3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines, Remicade doit être administré en association avec le méthotrexate.

Maladie de Crohn active, sévère :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures.

Maladie de Crohn fistulisée :

Une perfusion initiale de 5 mg/kg d'une durée de 2 heures doit être suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion.

Administration répétée pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde :

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la sécurité et l'efficacité d'une administration répétée toutes les 8 semaines ont été établies.

Dans la maladie de Crohn, l'efficacité à long terme de l'administration répétée n'a pas été établie.

Réadministration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde :

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Remicade peut être réadministré dans les 14 semaines qui suivent la dernière perfusion. La réadministration de Remicade après un intervalle libre de 2 à 4 ans après une précédente perfusion a été associée à une réaction d'hypersensibilité retardée chez un nombre significatif de patients atteints de maladie de Crohn. Après un intervalle libre de 15 semaines à 2 ans, le risque d'hypersensibilité retardée après réadministration est inconnu. Par conséquent, la réadministration après un intervalle libre de 15 semaines ne peut pas être recommandée. Cela s'applique à la fois pour les patients ayant une maladie de Crohn et les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04 : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs sélectifs
12 : Infliximab

Classement dans la nomenclature ACP

A : Appareil digestif et métabolisme
AG : Gastroentérologie
C5 : Entérocolites inflammatoires
P3 : Autres

M : Système locomoteur
C9 : Polyarthrite rhumatoïde
P2 : Autres
P2-2 : Anticancéreux et immunosuppresseurs

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde

Les spécialités à base de ciclosporine :
SANDIMMUM
NEORAL

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

I Efficacité

Une étude clinique a inclus 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement avec méthotrexate.

Tous les patients recevaient des doses stables de méthotrexate (en moyenne 15mg/semaine) pendant 6 mois avant leur inclusion et pendant l'essai.

L'utilisation concomitante de doses stables de corticoïdes oraux (\leq 10mg/jour) et/ou d'AINS était permise, et une supplémentation en acide folinique était administrée.

Doses et séquences d'administration :

Placebo, n=88

Infliximab 3 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 4 semaines, n= 86

Infliximab 10 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 4 semaines, n=81

Infliximab 3 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 8 semaines, n=86

Infliximab 10 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 8 semaines, n=87

La séquence administration toutes les 4 semaines n'a pas été retenue par l'AMM.

Critère de jugement principal : réduction des signes et symptômes évalués selon les critères de l'American College of Rheumatology à 30 semaines : ACR 20

Semaine 30	Placebo + MTX	Infliximab 3 mg/kg + MTX, 4 semaines	Infliximab 10 mg/kg + MTX, 4 semaines	Infliximab 3 mg/kg + MTX, 8 semaines	Infliximab 10 mg/kg + MTX, 8 semaines
N	88	86	81	86	87
ACR 20	20 %	53 %	58 %	50 %	52 %
ACR 50	5 %	29 %	26 %	27 %	31 %
ACR 70	0 %	11 %	11 %	8 %	18 %

Semaine 54	Placebo + MTX	Infliximab 3 mg/kg + MTX, 4 semaines	Infliximab 10 mg/kg + MTX, 4 semaines	Infliximab 3 mg/kg + MTX, 8 semaines	Infliximab 10 mg/kg + MTX, 8 semaines
ACR 20	17 %	48 %	59 %	42 %	59 %
ACR 50	9 %	34 %	38 %	21 %	40 %
ACR 70	3 %	18 %	19 %	11 %	26 %

MTX : méthotrexate

L'amélioration par rapport au méthotrexate seul a été observée dès la 2^{ème} semaine ($p < 0,001$), et s'est maintenue pendant les 54 semaines de traitement.

Un arrêt de la progression des lésions radiologiques a été observé après 54 semaines de traitement par infliximab + méthotrexate par rapport au groupe traité par méthotrexate seul.

Une amélioration de la capacité fonctionnelle (HAQ) après 1 an a été observée dans les quatre groupes de traitement par infliximab par rapport au méthotrexate seul ($p < 0,001$).

L'efficacité et la sécurité d'une administration répétée d'infliximab toutes les 8 semaines au-delà de 54 semaines n'ont pas été établies.

II Tolérance

Lors des études cliniques avec infliximab, les événements indésirables imputables au traitement ont été observés chez 57 % des patients traités par infliximab et 36 % des patients traités par le placebo.

II – 1 Hypersensibilité retardée :

40 patients ont reçu après un délai variant de 2 à 4 ans une nouvelle cure de REMICADE (infliximab). 10 d'entre eux ont présenté, 3 à 12 jours après la perfusion, des effets indésirables (myalgie, arthralgie, fièvre, rash) considérés comme sérieux.

II – 2 Immunogénicité :

Dans les études à doses unique et multiple d'infliximab allant de 1 à 20 mg/kg, les anticorps contre l'infliximab ont été détectés chez 47 des 199 (24 %) patients avec traitement immunosuppresseur, et chez 33 des 90 (37 %) patients sans traitement immunosuppresseur.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient des schémas posologiques avec 3 mg/kg (dose recommandée) en association avec le méthotrexate, 6 des 77 patients ont développé des anticorps contre l'infliximab. En raison d'imperfections méthodologiques, un dosage négatif n'excluait pas la présence d'anticorps contre l'infliximab. Certains patients qui ont développé des taux élevés d'anticorps contre l'infliximab présentaient des signes d'efficacité diminuée.

II – 3 Infections :

Lors des études cliniques, 32 % des patients traités par infliximab ont présenté des infections comparés à 22 % de patients traités par placebo.

Des infections graves, telles que des pneumonies, ont été rapportées chez 5 % des patients traités soit par infliximab soit par placebo.

Les infections opportunistes telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose, aspergillose et tuberculose ont rarement été rapportées.

II – 4 Troubles lymphoprolifératifs :

Un suivi à trois ans des patients inclus dans les études décrites ci-dessus (représentant 1385 années-patient) a permis de diagnostiquer 4 cas de lymphomes et 10 autres pathologies malignes ; dans le groupe placebo (représentant 189 années-patient) 1 seule pathologie maligne a été observée.

Les incidences observées sont similaires à celles attendues pour les populations en cause.

Pharmacovigilance :

La surveillance post-marketing au niveau mondial fait état de 20 infections dont certaines mortelles, des réactions anaphylactiques et une pancytopenie.

III Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est difficile à apprécier (recul insuffisant en particulier pour évaluer les effets indésirables retardés).

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe peu d'alternatives.

Il s'agit d'un médicament de recours toujours utilisé en association avec le méthotrexate. La place de cette spécialité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu aux autres médicaments de la maladie, dont le méthotrexate, est importante.

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité en association avec le méthotrexate présente une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) en terme d'efficacité par rapport au traitement par le méthotrexate seul.

Stratégie thérapeutique recommandée

Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux traitements de fond, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde fait le plus souvent appel à une séquence de médicaments.

REMICADE est un traitement qui doit être employé après échec ou intolérance aux traitements de fond, notamment au méthotrexate administré seul. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées en association avec le méthotrexate ; l'association est donc obligatoire.

Population cible

La population cible de REMICADE définie par le libellé d'A.M.M. est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte de l'ordre de 130 000 à 230 000 patients en France
- 25% à 45% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate
- 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement.

Sur ces bases, parmi les 32 500 à 108 000 patients atteints de PR traités par méthotrexate, 6 000 à 19 500 seraient en échappement thérapeutique.

La population cible de REMICADE telle que définie par le libellé d'A.M.M serait d'environ 6 000 à 19 500 patients.

En France, l'incidence de la PR est faible (3 300 à 3 600 cas par an environ) et ne peut laisser présager une forte augmentation du nombre de patients justifiables d'un traitement par REMICADE.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des

collectivités et divers services publics dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et aux posologies de l'AMM.

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.