

Avis de la Commission

1^{er} septembre 2004

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

Laboratoires SCHERING PLOUGH

infliximab

Liste I

Date de l'AMM : 13 août 1999 – Rectificatifs : 27 juin 2000 (extension d'indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) – 27 février 2001 (rectificatifs dans la polyarthrite rhumatoïde) - 15 mai 2003 (extension d'indication dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante et rectificatifs dans la maladie de Crohn) – 20 octobre 2003 (rectificatifs dans la maladie de Crohn)

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

Motifs de la demande :

- inscription Collectivités dans l'extension d'indication : spondylarthrite ankylosante.
- modifications des conditions d'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie de Crohn.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

infliximab

1.2. Originalité

L'infliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF-alpha.

1.3. Indications

Extension d'indication

Spondylarthrite ankylosante

REMICADE est indiqué dans : le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Nouveau libellé dans des indications déjà examinées

Polyarthrite rhumatoïde

REMICADE 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**, dont le méthotrexate, a été inappropriée. **Dans cette population de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesurée par radiographie, a été démontré.** L'efficacité et la tolérance ont été démontrées seulement en association avec le méthotrexate.

Maladie de Crohn

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 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 le traitement conventionnel approprié et bien conduit **(comprenant antibiotiques, drainage, et thérapie immunosuppressive).**

1.4. Posologie

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

REMICADE doit être administré sous la surveillance et le contrôle de spécialistes du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin ou de la spondylarthrite ankylosante. Les patients traités par REMICADE devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.

Tous les patients recevant REMICADE doivent être maintenus en observation pendant au moins 1-2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminique, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion.

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

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. **Les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab chez les patients non répondeurs dans les 2 semaines suivant la perfusion initiale.**

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- **traitement d'entretien : des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la dose initiale, suivies par des perfusions toutes les 8 semaines ou**
- **réadministration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent (voir « réadministration » ci-après et la rubrique 4.4).**

Maladie de Crohn active 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. **Si le patient ne répond pas après ces 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.**

Chez les patients répondeurs, les stratégies de poursuite de traitement sont :

- **des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou**
- **réadministration si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (voir « réadministration » ci-après et la rubrique 4.4).**

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la réadministration en cas de réapparition des signes de la maladie est limitée et les données comparatives

sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

Spondylarthrite ankylosante

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 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (i.e. après 2 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

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 16 semaines suivant la dernière perfusion. La réadministration de Remicade après un intervalle sans traitement 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 sans traitement de >16 semaines à 2 ans, le risque d'hypersensibilité retardée après réadministration est inconnu. Par conséquent, la réadministration après un intervalle sans traitement de plus de 16 semaines peut ne pas être recommandée. Cela s'applique à la fois chez les patients atteints de la maladie de Crohn et chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Réadministration pour la spondylarthrite ankylosante

La tolérance et l'efficacité de la ré-administration autre que toutes les 6 à 8 semaines ne sont pas établies.

| |
|-----------------------------------|
| 2. MEDICAMENTS COMPARABLES |
|-----------------------------------|

2.1. Classement ATC 2004

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- dans la spondylarthrite ankylosante
étanercept 25 mg - ENBREL

- dans la polyarthrite rhumatoïde : il s'agit des médicaments immunosuppresseurs sélectifs indiqués, chez l'adulte, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

Anti-TNF α :

étanercept : ENBREL

adalimumab : HUMIRA (*non encore inscrit sur les listes sécurité sociale et collectivités*)

Interleukine :

anakinra : KINERET

- dans la maladie de Crohn

Aucun autre médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique n'a cette indication.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- dans la spondylarthrite ankylosante : ce sont les AINS associés éventuellement à un traitement de fond : méthotrexate, sulfasalazine.

- dans la polyarthrite rhumatoïde : les traitements de fond sont les spécialités à base de : méthotrexate, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine. En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de fond : les spécialités à base de ciclosporine.

- dans la maladie de Crohn :

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs :

Azathioprine (IMUREL)

6-mercaptopurine (PURINETHOL) (usage établi hors indications)

Méthotrexate (NOVATREX, METHOTREXATE BELLON , LEDERTREXATE) (usage établi hors indications)

Ciclosporine (NEORAL, SANDIMMUM) (usage établi hors indications)

Dérivés aminosalicylés :

Sulfasalazine (SALAZOPYRINE)

Mésalazine (FIVASA, PENTASA, ROWASA)

Corticoïdes à fortes doses (voie orale/voie IV)

Traitement chirurgical et nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou nutrition parentérale.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et effets indésirables

Des données ont été déposées :

- dans la spondylarthrite ankylosante (SPA), à l'appui de cette nouvelle indication
- dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie de Crohn, à l'appui des modifications de l'indication et de la posologie.

3.1.1 Spondylarthrite ankylosante

Trois études versus placebo avaient pour objectif de démontrer l'efficacité et la tolérance de REMICADE dans la spondylarthrite ankylosante (deux études de phase III et une étude de phase II).

Etude P01533

Etude non comparative, prospective de phase II, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer pendant 24 semaines, l'efficacité et la tolérance de l'infliximab (5 mg/kg en IV pendant 2 heures aux semaines 0, 2 et 6) chez 50 patients présentant une spondylarthrite ankylosante (SPA) active¹ sous AINS et de forme axiale pure.

La prise de DMARD (tels que hydroxychloroquine, sulfasalazine, méthotrexate,...) devait avoir été interrompue depuis au moins 3 mois.

Critères principaux de jugement :

- évaluation globale de la douleur par le patient sur l'échelle visuelle analogique (EVA) à 8 et 12 semaines.
- durée moyenne avant amélioration et délai médian de rechute

Le patient était considéré comme répondeur si la réduction de la douleur était supérieure à 20% sur toute la période de suivi. La rechute correspondait à une perte d'au moins 50 % de l'efficacité maximale observée.

Critères secondaires : Evolution des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI, nombre de patients avec une réponse d'au moins 20% sur le critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis), critère ASAS 50 % et ASAS 70 %.

Le critère ASAS est un critère composite comprenant 4 items :

- mobilité déterminée par le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) correspondant à un indice de 10 questions sur le degré de mobilité fonctionnelle du patient et appréciées par lui-même sur l'échelle visuelle analogique
- le score de la douleur apprécié par le patient sur l'EVA
- le degré d'inflammation apprécié par la moyenne des 2 dernières EVA de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) qui détermine l'intensité et la durée de l'enraidissement matinal.
- l'appréciation globale par le patient sur l'EVA

¹ selon le critère MNY (Modified New York Criteria) et les critères BASDAI 30/100 et CRP 15 mg/L).

Résultats en ITT (N=48) :

L'âge moyen des patients était de 35 ans (21-54 ans).

Evolution de la douleur chez les patients traités par infliximab entre la semaine 0 et la semaine 8

| | | Semaine 0 | Semaine 2 | Semaine 4 | Semaine 6 | Semaine 8 |
|-----|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| EVA | Evaluation globale de la douleur (0-100 mm) | 67 ± 3,1 | 34 ± 3,6 | 21 ± 3 | 21 ± 3,4 | 18 ± 3,1 |
| | Différence avec la semaine 0 | - | -49% | -69% | -67% | -72 % |

A partir de la 2^{ème} semaine, il a été observé une diminution « significative » de la douleur d'au moins 20% par rapport à la douleur initiale.

Le délai médian de rechute (second critère principal) a été de 106 jours.

Temps moyen pour obtenir une amélioration de la douleur de 20%, 50 % et 70 %

| | Temps moyen (jours) |
|-----------------------------------|---------------------|
| amélioration de la douleur de 20% | 16,5 ± 6,3 |
| amélioration de la douleur de 50% | 23 ± 14,1 |
| amélioration de la douleur de 70% | 30 ± 22,1 |

Critères secondaires : Evolution des scores BASDAI et BASFI

| | | Semaine 0 | Semaine 2 | Semaine 4 | Semaine 6 | Semaine 8 |
|--------------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Score BASDAI | BASDAI (0-100) | 58 ± 2,2 | 30 ± 3 | 20 ± 2,4 | 18 ± 2,5 | 17 ± 2,3 |
| | Différence avec la semaine 0 | - | -50% | -68% | -71% | -72% |
| Score BASFI | BASFI (0-100) | 61 ± 3 | 35 ± 3,6 | 24 ± 3 | 22 ± 3,2 | 19 ± 3 |
| | Différence avec la semaine 0 | - | -45% | -63% | -68% | -69% |

Les critères BASDAI et BASFI ont été améliorés « significativement » par rapport à la semaine 0 dès la 2^{ème} semaine et jusqu'à la 8^{ème} semaine.

Pourcentages cumulés de répondeurs :

| | Semaine 2 | Semaine 4 | Semaine 6 | Semaine 8 | Semaine 12 | Semaine 16 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Douleur globale (EVA) 20% | 82 | 96 | 98 | - | - | - |
| Douleur globale 50 % | 50 | 80 | 88 | 90 | 92 | - |
| Douleur globale 70 % | 34 | 62 | 72 | 76 | 80 | 82 |
| Critère ASAS 20 % | 70 | 94 | - | - | - | - |
| Critère ASAS 50 % | 44 | 72 | 82 | 84 | 84 | 86 |
| Critère ASAS 70 % | 22 | 54 | 68 | 72 | 74 | 76 |
| Rémission partielle | 22 | 44 | 52 | 64 | 66 | 70 |

A la 6^{ème} semaine, 98 % des patients ont eu une réduction de leur douleur d'au moins 20 %.

A la 6^{ème} semaine, 94 % des patients étaient répondeurs au traitement selon les critères ASAS 20 %.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : épisodes infectieux (50 % des patients) suspectés ou prouvés affectant le plus souvent le système respiratoire haut.

Etude P02162

Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle et en cross over (2 phases) ayant comparé, pendant 12 semaines, l'efficacité et la tolérance de l'infliximab par rapport au placebo chez des patients atteints de spondylarthropathie.

Nombre total de patients : 40 (20 patients dans le groupe infliximab et 20 patients dans le groupe placebo). 19 présentaient une SPA.

Phase A : 3 perfusions de 5 mg/kg d'infliximab IV aux semaines 0, 2 et 6.

Phase B : les patients initialement traités (20) ont reçu du placebo et ceux qui étaient sous placebo (20) ont reçu de l'infliximab.

Les patients améliorés cliniquement ont reçu à la semaine 14 une dose de 5 mg/kg d'infliximab.

La prise de DMARD a été interrompue 4 semaines avant le début du traitement par l'infliximab.

Critère principal de jugement : évaluation de l'amélioration globale de la maladie par le patient et le médecin sur l'EVA à 12 semaines.

Résultats à 12 semaines :

évaluation de l'amélioration globale de la maladie par le patient et le médecin sur l'EVA (0-100 mm)

| | Valeur de base (N=40) | Semaine 12 (N=38) |
|-----------------------|--------------------------|----------------------|
| <i>Par le patient</i> | | |
| placebo | 53,5 (24-92) | 69 (0-100) |
| infiximab | 67 (17-96) | 18 (2-78) |
| p versus placebo | NS | 0,001 |
| <i>Par le médecin</i> | | |
| placebo | 66,5 (51-94) | 72 (4-89) |
| infiximab | 67,5 (59-88) | 16,5 (7-57) |
| p versus placebo | NS | 0,001 |

L'infiximab s'est montré significativement plus efficace que le placebo.

Tolérance

5 effets indésirables graves ont été rapportés dans le groupe infiximab (1 infarctus du myocarde asymptomatique, 1 arthrodèse, 1 aggravation de la maladie, 2 tuberculoses). 3 sorties d'étude ont eu lieu en raison d'effets indésirables graves (2 pour tuberculose).

D'autres effets indésirables, mineurs, ont été rapportés mais sans différence significative entre les groupes en termes d'incidence.

Etude P01522

Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en 2 phases, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'infiximab au placebo chez 70 patients présentant une spondylarthrite ankylosante (SPA) active² et résistante aux AINS.

Phase A (semaines 0 à 12) : double aveugle, contrôlée versus placebo

3 perfusions d'infiximab IV 5mg/kg aux semaines 0,2 et 6 ou placebo.

Phase B (semaines 12 à 54) : ouverte, non comparative (5mg/kg d'infiximab IV toutes les 6 semaines).

Critère principal de jugement : nombre de patients présentant une amélioration du score de BASDAI d'au moins 50 % à 12 semaines.

Critères secondaires : critères ASAS 20 % et ASAS 50 %

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 40 ans.

90 % des patients ont pris un AINS pendant l'étude.

² selon le critère MNY (Modified New York Criteria) et les critères BASDAI > 4/10 et douleur rachidienne sur EVA >4/10.

Nombre de patients avec une amélioration du BASDAI 50 % à 12 semaines

| | infiximab N=34 | Placebo N=35 | p |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|-------|
| amélioration du BASDAI 50 % | 18 (53 %) | 3 (9%) | 0,001 |
| amélioration de l'ASAS 20 % | 24 (70 %) | 9 (25%) | 0,007 |
| amélioration de l'ASAS 50 % | 17 (50 %) | 2 (5%) | 0,001 |

A 12 semaines, 53 % des patients traités par infiximab ont eu une réduction d'au moins 50% du score de BASDAI. Cette amélioration est apparue dès la 2^{ème} semaine de traitement.

65 patients ont poursuivi le traitement après la 1^{ère} phase et 54 patients ont poursuivi la 2^{ème} phase (54 semaines) jusqu'à son terme.

Nombre de patients avec une amélioration du BASDAI 50 % à 54 semaines, au cours de la seconde phase du traitement, en fonction du traitement initial.

| | infiximab puis infiximab N=30 | placebo puis infiximab N=35 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| amélioration du BASDAI 50 % | 16 (51 %) | 18 (47%) |

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes lorsque les comparaisons des scores avaient lieu, pour une même durée de traitement actif, que ce traitement ait été débuté dès le début de la phase A ou à partir de la phase B.

Tolérance

A 12 semaines :

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires hautes (51 % dans le groupe placebo et 35 % dans le groupe infiximab, p=0,227).

3 sorties d'essai ont eu lieu dans le groupe infiximab/ infiximab pour effets indésirables sévères (tuberculose, granulomatose pulmonaire, leucopénie).

A 54 semaines :

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- effets indésirables cliniques : céphalées, infections des voies respiratoires hautes et sinusite, herpès, pharyngite, rhinite et diarrhée.
- effets indésirables biologiques : perturbation des fonctions hépatiques, élévation des anticorps anti- nucléaires (ANA).

8 patients sont sortis d'étude pour : lupus (2), réaction allergique, tuberculose, leucopénie, zona, granulomatose pulmonaire, perturbation du bilan hépatique.

3.1.2 Polyarthrite rhumatoïde

Les résultats à 102 semaines de l'essai ATTRACT, dont les résultats à 54 semaines avaient été examinés par la Commission de la Transparence le 8 août 2000, sont présentés dans le dossier :

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'association infliximab + méthotrexate au méthotrexate seul chez 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate.

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

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

Doses et séquences d'administration :

Placebo +MTX

Infliximab 3 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 4 semaines + MTX

Infliximab 10 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 4 semaines+ MTX

Infliximab 3 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 8 semaines+ MTX

Infliximab 10 mg/kg aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 8 semaines+ MTX

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

Résultats à 54 semaines :

L'amélioration par rapport au méthotrexate seul, sur le critère de jugement ACR 20, a été observée dès la 2^{ème} semaine ($p < 0,001$), et s'est maintenue pendant les 54 semaines de traitement.

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 ($p < 0,001$).

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.

Résultats à 102 semaines :

| Semaine 102 | Placebo + MTX N=86 | Infliximab 3 mg/kg + MTX, toutes les 4 semaines N=84 | Infliximab 10 mg/kg + MTX, toutes les 4 semaines N=79 | Infliximab 3 mg/kg + MTX, toutes les 8 semaines N=84 | Infliximab 10 mg/kg + MTX, toutes les 8 semaines N= 84 |
|-------------|--------------------------|---|--|---|---|
| ACR 20 | 16 % | 40 % | 40 % | 42 % | 48 % |
| ACR 50 | 6 % | 30 % | 10 % | 21 % | 36 % |
| ACR 70 | 1 % | 21 % | 10 % | 11 % | 20 % |
| Semaine 102 | Placebo + | Infliximab | Infliximab | Infliximab | Infliximab |

| | | MTX N=86 | 3 mg/kg + MTX, toutes les 4 semaines N=84 | 10 mg/kg + MTX, toutes les 4 semaines N=79 | 3 mg/kg + MTX, toutes les 8 semaines N=84 | 10 mg/kg + MTX, toutes les 8 semaines N= 84 |
|--|--|-------------|---|--|---|---|
| Score HAQ Health Assessment Questionnaire | changement du HAQ par rapport à la valeur de base | 0,1 | 0,4 | 0,3 | 0,4 | 0,4 |
| | p versus placebo | - | 0,003 | 0,005 | 0,002 | <0,001 |

Le nombre de patients avec une réponse positive ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 102 semaines, a été significativement plus important dans les groupes infliximab+ MTX, que dans le groupe placebo+MTX.

Une amélioration de la capacité fonctionnelle (HAQ) après 102 semaines a été observée dans les quatre groupes de traitement par infliximab par rapport au méthotrexate seul (p<0,001).

| | | Placebo + MTX N=86 | Infliximab 3 mg/kg toutes les 4 semaines + MTX toutes les semaines N=84 | Infliximab 10 mg/kg toutes les 4 semaines + MTX toutes les semaines N=79 | Infliximab 3 mg/kg toutes les 8 semaines + MTX toutes les semaines N=84 | Infliximab 10 mg/kg toutes les 8 semaines + MTX toutes les semaines N= 84 |
|--------------------|---|--------------------------|--|---|--|--|
| Score SST total | changement du score radiographique total par rapport à la valeur de base | 12,6 | 1,0 | -0,1 | 1,0 | 1,1 |
| | p versus placebo | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Une réduction de la vitesse de progression de la destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) mesurée par le score total de Sharp modifié a été observée après 102 semaines de traitement par infliximab + méthotrexate par rapport au groupe traité par méthotrexate seul.

L'analyse à 102 semaines a permis de confirmer les résultats obtenus à 54 semaines.

Etude Trust (étude de tolérance)

Etude multicentrique, prospective, en double aveugle ayant inclus 365 patients avec polyarthrite rhumatoïde.

L'objectif était de comparer le pourcentage de patients ayant présenté au moins une réaction immédiate, dans 2 groupes de patients, en fonction de l'existence ou non d'une prémédication.

Groupe A: prémédication corticoïdes IV avec Célestène : 0,15 mg/kg +infiximab 3 mg/kg

Groupe B : « prémédication » avec placebo IV + infiximab 3 mg/kg

Le nombre de patients avec une réaction immédiate après injection n'a pas différé entre le groupe prémédiqué corticoïdes (16,76%) et le groupe prémédiqué placebo (10,23 %).

3.1.3 Maladie de Crohn

Deux études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, ont été fournies pour évaluer l'efficacité et la tolérance de REMICADE en traitement d'entretien, pendant 54 semaines.

Ces études ont comparé le traitement d'entretien chez des patients atteints de maladie de Crohn :

- à une administration unique de REMICADE dans la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement approprié par un corticoïde et un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- à trois administrations de REMICADE dans la maladie de Crohn fistulisée, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

1 ère étude (ACCENT I)

Efficacité

Objectif :

Démontrer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par perfusion de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de REMICADE chez des patients atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère ($220 \leq \text{CDAI}^3 \leq 400$), comparativement à un traitement par perfusion unique de 5 mg/kg de REMICADE.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de plus de 18 ans, atteints de maladie de Crohn depuis au moins 3 mois,

- avec une colite, une iléite ou une iléocolite confirmées par radiographie ou endoscopie,
- avec un CDAI compris 220 et 400.

Méthodologie :

Etude en groupes parallèles.

Tous les patients ont reçu une perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE.

³ CDAI : Crohn's Disease Activity Index

Seuls les patients répondeurs⁴ au traitement 2 semaines après la perfusion initiale de REMICADE ont ensuite été randomisés.

Les patients randomisés ont reçu après la perfusion initiale de REMICADE :

- soit une perfusion de placebo la 2ème semaine, la 6ème semaine puis toutes les 8 semaines (groupe I)
- soit une perfusion de 5 mg/kg de REMICADE la 2ème semaine, la 6ème semaine puis toutes les 8 semaines (groupe II),
- soit une perfusion de 5 mg/kg de REMICADE la 2ème et la 6ème semaine puis 1 perfusion de 10 mg/kg toutes les 8 semaines (groupe III).

Critères principaux de jugement :

- proportion de patients parmi les patients répondeurs⁵ au traitement 2 semaines après la perfusion initiale de REMICADE, en rémission⁶ la 30ème semaine,
- délai médian de rechute⁷ durant les 54 semaines d'étude chez les patients répondeurs au traitement 2 semaines après la perfusion initiale de REMICADE.

Résultats (ITT) :

Caractéristiques des patients randomisés

Deux semaines après la perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE, 335 des 573 patients inclus (58 %) ont été répondeurs au traitement et randomisés.

| | Groupe I | Groupe II | Groupe III | Patients non randomisés* |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------------------|
| n = 573 | 110 | 113 | 112 | 238 |
| Age moyen | 38 | 37 | 36 | 37 |
| CDAI moyen | 298 | 309 | 303 | 291 |
| Nombre et pourcentage de patients avec des traitements associés | | | | |
| 5-aminosalicylates | 82 (43,6%) | 103 (53,6%) | 103 (53,4%) | 129 (54%) |
| 6-mercaptopurine et azathioprine | 60 (31,9%) | 40 (20,8%) | 45 (23,3%) | 145 (25,3%) |
| methotrexate | 5 (2,7%) | 11 (5,7%) | 7 (3,6%) | 13 (6%) |
| Nombre et pourcentage de patients avec un traitement corticoïde associé quelle que soit la dose quotidienne - > 20 mg/j d'équivalent prednisone | | | | |
| | 169 (89,9%) | 175 (91,1%) | 174 (90,2%) | 118 (50%) |
| | 62 (33%) | 68 (35,4%) | 64 (33,2%) | 32 (13%) |

*patients n'ayant pas été randomisés car non répondeurs au traitement initial

⁴ La réponse au traitement a été définie comme la baisse du CDAI (Crohn's disease activity index) ≥ 70 points du score initial et ≥ 25 % du score total.

⁵ La réponse au traitement a été définie comme la baisse du CDAI (Crohn's disease activity index) ≥ 70 points du score initial et ≥ 25 % du score total.

⁶ La rémission clinique a été définie par un CDAI < 150

⁷ Le délai de rechute a été défini par la présence d'au moins un des critères suivants :

- une augmentation du CDAI ≥ 70 points du score initial avec un score total de CDAI > 175,
- une augmentation de plus de 35 % du score initial
- l'introduction d'un nouveau traitement contre la maladie de Crohn.

Nombre de patients répondeurs au traitement à la 2ème semaine et en rémission clinique à la 30ème semaine

| n = 335 Groupe (traitement d'entretien) | Nombre et proportion de patients en rémission clinique CDAI < 150 | Significativité (versus groupe I) |
|---|--|--------------------------------------|
| Groupe I (placebo) (n = 110) | 23/110 (21 %) | |
| Groupe II (Remicade 5 mg/kg) (n = 113) | 44/113 (39 %) | P < 0,001 |
| Groupe III (Remicade 10 mg/kg) (n = 112) | 50/112 (45%) | P < 0,001 |

Le pourcentage de patients atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère, en rémission 30 semaines après une perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE, a été supérieur dans les groupes traités par des perfusions de REMICADE toutes les 8 semaines à des posologies de 5 mg/kg (39 %) à celui observé dans le groupe sans traitement d'entretien par REMICADE (21 %).

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité observée entre le groupe traité par 5 mg/kg de REMICADE et celui traité par 10 mg/kg de REMICADE.

Délai médian de rechute

| n = 335 Groupe (traitement d'entretien) | Délai médian de rechute (semaines) | Significativité (versus groupe I) |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| Groupe I (placebo) | 19 | |
| Groupe II (Remicade 5 mg/kg) | 38 | P = 0,002 |
| Groupe III (Remicade 10 mg/kg) | > 54 | P < 0,001 |

Le délai médian de rechute chez les patients atteints de maladie de Crohn active, sévère, préalablement répondeurs à une perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE, a été supérieur dans les groupes traités par des perfusions de REMICADE toutes les 8 semaines à des posologies de 5 mg/kg (38 semaines) à celui observé dans le groupe sans traitement d'entretien par REMICADE (19 semaines).

Les données disponibles à 54 semaines pour 449 patients ont été :

- à 54 semaines le pourcentage de patients répondeurs a été de 15,5 % dans le groupe de patients sans traitement d'entretien, de 38,1 % dans le groupe de patients avec traitement d'entretien à une dose de 5 mg/kg de REMICADE ($p = 0,0001$) et de 47,7 % dans le groupe de patients avec une dose de 10 mg/kg de REMICADE ($p < 0,0001$).

- à 54 semaines le pourcentage de patients en rémission a été de 13,6 % dans le groupe de patients sans traitement d'entretien, de 28,3 % dans le groupe de patients avec traitement d'entretien à une dose de 5 mg/kg de REMICADE ($p=0,007$) et de 38,4 % dans le groupe de patients avec une dose de 10 mg/kg de REMICADE ($p < 0,0001$).

Tolérance

| n = 573 | Groupe I | Groupe II | Groupe III |
|---|----------|-----------|------------|
| Nombre et pourcentage d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables | 5 (3%) | 29 (15%) | 16 (8%) |
| Nombre et pourcentage d'événements indésirables graves liés au traitement | 13 (7%) | 15 (8%) | 11 (6%) |
| Nombre et pourcentage d'infections graves | 8 (4%) | 8 (4%) | 6 (3%) |
| Nombre et pourcentage de réactions liées aux perfusions | 17 (9%) | 44 (23%) | 36 (19%) |
| Nombre et pourcentage de patients ayant développé des anticorps anti-infliximab | 41 (28%) | 14 (9%) | 9 (6%) |

Il est à noter que les patients du groupe I avaient reçu un traitement initial par REMICADE, ce qui peut expliquer la présence d'anticorps anti-infliximab.

Les réactions liées à la perfusion ont été caractérisées par les symptômes suivants : céphalées, vertiges, nausées, inflammation au site d'injection, rougeur, douleur angineuse, dyspnée et prurit.

Conclusion

Le pourcentage de patients atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère, en rémission 30 semaines après une perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE, a été supérieur dans les groupes traités par des perfusions de REMICADE toutes les 8 semaines à des posologies de 5 mg/kg (39 %) à celui observé dans le groupe sans traitement d'entretien par REMICADE (21 %).

La différence d'efficacité observée en termes de nombre de patients en rémission clinique à la 30ème semaine a été de 18 %.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité observée entre le groupe traité par 5 mg/kg de REMICADE et celui traité par 10 mg/kg de REMICADE.

Le délai médian de rechute chez les patients atteints de maladie de Crohn active, sévère, préalablement répondeurs à une perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE, a été supérieur dans les groupes traités par des perfusions de REMICADE toutes les 8 semaines à des posologies de 5 mg/kg (38 semaines) à celui observé dans le groupe sans traitement d'entretien par REMICADE (19 semaines).

Le traitement d'entretien par REMICADE a permis une augmentation de 19 semaines du délai médian sans rechute.

Le profil de tolérance correspond aux effets indésirables mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques des Produits.

2ème étude (ACCENT II)

Efficacité

Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par 5 mg/kg de REMICADE chez des patients atteints de maladie de Crohn avec une ou plusieurs fistules abdominales ou périanales, répondeurs⁸ à un traitement initial par 3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE, comparativement au traitement initial seul.

Critères d'inclusion

- patients atteints de maladie de Crohn active⁹ depuis au moins 3 mois,
- avec une ou plusieurs fistules ouvertes, abdominales ou périanales.

Méthodologie

Etude en groupes parallèles.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction de 3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE.

Seuls les patients répondeurs à la 14ème semaine de l'étude ont été randomisés.

Les patients ont reçu soit :

- une perfusion de 5 mg/kg de REMICADE toutes les 8 semaines jusqu'à la 54ème semaine
- une perfusion de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la 54ème semaine.

Critère principal de jugement :

Délai médian de rechute chez les patients répondeurs au traitement initial à la 14ème semaine de l'étude.

Résultats (ITT):

Caractéristiques des patients randomisés

A la 14ème semaine de l'étude, 195 des 306 patients inclus (69 %) ont été répondeurs au traitement d'induction

| | Groupe traité par des perfusions de placebo toutes les 8 semaines après le traitement d'induction | Groupe traité par des perfusions de 5 mg/kg de REMICADE toutes les 8 semaines après le traitement d'induction |
|---|---|---|
| n= 195 | 99 | 96 |
| Age moyen | 36 | 37 |
| Nombre et pourcentage de patients avec un CDAI ≥ 150 ≥ 220 | 57 (59%) 31 (32 %) | 57 (59%) 33 (34 %) |
| Nombre et pourcentage de patients avec des traitements associés : | | |
| 5-aminosalicylates | 49 (49%) | 41 (43%) |
| 6-mercaptopurine et azathioprine | 35 (35 %) | 29 ((30 %) |
| méthotrexate | 2 (2%) | 1 (1 %) |
| antibiotiques | 26 (26 %) | 28 (29%) |
| Nombre et pourcentage de patients avec un traitement corticoï de associé quelle que soit la dose quotidienne - > 20 mg/j d'équivalent prednisone | 30 (30%) 8 (8%) | 25 (26 %) 8 (8%) |

⁸ La réponse clinique au traitement a été définie par une diminution de 50 % au moins du nombre de fistules initiales à la 10ème et à la 14ème semaine.

⁹ La maladie de Crohn a été considérée active si le CDAI > 150

Délai médian de rechute

| n=195 | Délai médian de rechute (semaines) | p |
|--|------------------------------------|-----------|
| 3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE puis perfusions de placebo toutes les 8 semaines (N = 99) | 14 | |
| 3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE puis perfusions de 5 mg/kg de REMICADE toutes les 8 semaines (N = 96) | 40 | P < 0,001 |

Dans le groupe de patients ayant eu un traitement d'entretien par perfusions de REMICADE le délai médian de rechute a été statistiquement supérieur à celui observé dans le groupe sans traitement d'entretien. Le gain médian a été de 26 semaines ($p < 0,001$).

A la 54^{ème} semaine le pourcentage de patients répondeurs au traitement d'entretien par REMICADE a été de 46 %, celui du groupe sans traitement d'entretien a été de 23 %.

Tolérance (résultats sur l'ensemble des patients randomisés)

| N = 282 | Groupe traité par 3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE puis des perfusions de placebo toutes les 8 semaines (N = 144) | Groupe traité par 3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE puis des perfusions de 5 mg/kg de REMICADE toutes les 8 semaines (N = 138) |
|---|---|---|
| Nombre et pourcentage d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables | 12 (8%) | 5 (4%) |
| Nombre et pourcentage d'événements indésirables graves liés au traitement | 9 (6 %) | 3 (2%) |
| Nombre et pourcentage d'infections graves | 9 (6%) | 4 (3%) |
| Nombre et pourcentage de patients avec de nouvelles fistules | 25 (17%) | 17 (12%) |
| Nombre et pourcentage de réactions liées aux perfusions* | | |
| - pendant le traitement d'induction | 11 (8%) | 9 (7%) |
| - pendant le traitement d'entretien | 4 (3%) | 13 (9 %) |

* dont 1 cas grave

Un cas d'infection à cytomégalovirus a été enregistré 39 jours après la 3^{ème} perfusion du traitement d'induction ainsi qu'un cas de nocardiose cutanée après la première perfusion du traitement d'induction.

Dans le groupe ayant reçu un traitement d'entretien par REMICADE, les patients ont été deux fois plus nombreux à avoir des anticorps antinucléaires et quatre fois plus nombreux à avoir des anticorps anti-DNA que dans le groupe ayant reçu le traitement initial seul.

Conclusion

Le délai médian de rechute chez les patients atteints de maladie de Crohn active, fistulisée, répondeurs au traitement initial (3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE) et traités par des perfusions de 5 mg/kg de REMICADE toutes les 8 semaines a été supérieur (40 semaines) au délai médian de rechute des patients traités par le traitement initial seul (14 semaines).

L'allongement du délai médian de rechute a été de 26 semaines.

Le profil de tolérance correspond aux effets indésirables mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques des Produits.

3.2. Conclusion

Dans la spondylarthrite ankylosante :

Dans une première étude, il a été observé une diminution « significative » de la douleur d'au moins 20% par rapport à la douleur initiale, à partir de la 2^{ème} semaine.

Dans une autre étude, à 12 semaines, l'infliximab s'est montré significativement plus efficace que le placebo sur les critères de l'amélioration globale de la maladie par le patient et le médecin sur l'EVA.

Dans la dernière étude, le bénéfice absolu de l'infliximab, par rapport au placebo, mesuré en termes de répondeurs à 12 semaines sur le score de BASDAI 50 %, a été de 44%. La différence significative entre infliximab et placebo est apparue dès la 2^{ème} semaine de traitement. De plus, le bénéfice absolu de l'infliximab, versus le placebo, mesuré en termes de répondeurs à 12 semaines sur le critère ASAS 50% a été de 45%.

Dans la polyarthrite rhumatoïde :

Les résultats à long terme confirment la réduction des signes et symptômes évalués selon le critère ACR 20 et le maintien des capacités fonctionnelles (score HAQ) ainsi que la réduction de la vitesse de progression de la destruction articulaire (érosions et pincement de l'interligne articulaire) mesurée par le score total de Sharp modifié.

Les données de tolérance recueillies pour l'infliximab ont confirmé le risque de survenue d'effets indésirables, notamment infectieux. A long terme, un doute persiste quant à l'apparition éventuelle de lymphomes.

Dans la maladie de Crohn :

Dans une étude clinique, chez des patients atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère et préalablement répondeurs à une perfusion de 5 mg/kg de REMICADE, la prolongation par un traitement d'entretien d'une perfusion de REMICADE toutes les 8 semaines a entraîné une différence de 18 % en termes de nombre de patients en rémission clinique à la 30ème semaine en faveur du traitement d'entretien, et un allongement du délai médian de rechute de 19 semaines.

Dans une autre étude, chez les patients atteints de maladie de Crohn active, porteurs d'une ou plusieurs fistules abdominales ou périnéales et répondeurs au traitement initial (3 perfusions de 5 mg/kg de REMICADE), le traitement par

perfusions de 5 mg/kg de REMICADE toutes les 8 semaines a entraîné une augmentation du délai médian de rechute de 26 semaines.

Il est à noter que au cours d'une autre étude¹⁰ ayant évalué l'efficacité du traitement initial par REMICADE chez des patients atteints de maladie de Crohn réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active, sévère, 48 % des patients ont été répondeurs au traitement à la 12ème semaine (scientific discussion - EMEA 2002).

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la réadministration en cas de réapparition des signes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde sont des maladies chroniques graves et invalidantes.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale invalidante. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies graves par leur chronicité et leurs complications :

- anorectales très fréquentes dont fissures, abcès, fistules, sténoses,
- occlusions intestinales,
- manifestations associées extra-intestinales de mécanisme immuno-allergique probable notamment cutanées, oculaires, articulaires, hépatiques, biliaires et pancréatiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables est:

- dans la spondylarthrite ankylosante : important.
- dans la polyarthrite rhumatoïde : important
- dans la maladie de Crohn : important

REMICADE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un médicament de recours dans la maladie de Crohn.

La place de cette spécialité dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde et n'ayant pas répondu ou intolérants aux traitements conventionnels est importante.

Dans la maladie de Crohn, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à ce stade de la maladie.

¹⁰ non fournie dans le dossier

Le service médical rendu de cette spécialité dans chacune des indications de l'AMM est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

4.2.1 Dans la spondylarthrite ankylosante
REMICADE partage l'amélioration du service médical rendu d'ENBREL (niveau II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

4.2.2 Dans la polyarthrite rhumatoïde de :
Compte tenu de son efficacité démontrée à long terme dans l'amélioration des capacités fonctionnelles et dans le ralentissement de la destruction articulaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que des données fournies en matière d'effets indésirables, REMICADE en association au méthotrexate, présente une amélioration du service médical rendu de niveau II par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par méthotrexate seul.

4.2.3 Dans la maladie de Crohn
Administré en traitement d'entretien à raison d'une perfusion toutes les 8 semaines, en complément d'un traitement initial chez des patients :
- réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active, sévère ou chez lesquels un traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- ou atteints de maladie de Crohn active, fistulisée, malgré des traitements bien conduits comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs, REMICADE apporte une amélioration du service médical rendu modérée de niveau III par rapport à l'absence de traitement d'entretien.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Dans la spondylarthrite ankylosante
Le traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effets, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Certains traitements d'action lente (sulfasalazine ou méthotrexate) sont parfois utilisés dans la prise en charge conventionnelle, en cas de contrôle insuffisant de la maladie par les AINS, mais ces traitements seraient plus efficaces sur les atteintes périphériques que sur l'atteinte axiale.

REMICADE peut être employé après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements conventionnels (AINS et essais de traitement d'action lente).

4.3.2 Dans la polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un traitement de fond (méthotrexate, antipaludéens de

synthèse, salazopyrine, sels d'or...) afin de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond. Le traitement de fond considéré comme le plus efficace est le méthotrexate.

REMICADE doit être employé en association avec le méthotrexate, après échec du méthotrexate seul, chez les patients en situation d'échec ou d'intolérance aux autres traitements de fond.

4.3.3 Dans la maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire cryptogénétique intestinale chronique, d'étiologie inconnue.

Elle évolue habituellement par poussées plus ou moins graves, entrecoupées de rémissions, plus rarement sur un mode chronique actif.

Le traitement médicamenteux à visée symptomatique fait principalement appel aux aminosalicylés, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, selon des critères de choix et des modalités de prescription dépendant notamment de la sévérité et de la topographie de l'atteinte intestinale.

Le traitement par REMICADE en cas de poussée aiguë est réservé aux formes réfractaires de la maladie de Crohn ou aux formes avec fistules.

Le traitement d'entretien ou la réadministration de perfusions de REMICADE ne peut s'envisager que :

- chez des patients atteints de maladie de Crohn active, sévère, réfractaires à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur, ou chez lesquels le traitement est contre-indiqué ou mal toléré, et qui ont été préalablement répondeurs à une perfusion initiale de 5 mg/kg de REMICADE
- chez des patients atteints de maladie de Crohn active fistulisée, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive), et qui ont été préalablement répondeurs à 3 perfusions de REMICADE.

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la réadministration en cas de réapparition des signes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

Dans toutes les indications :

- son usage est strictement hospitalier,

-surveillance du traitement :

une prévention et une surveillance de la survenue d'effets indésirables, notamment infectieux (dont la tuberculose) ainsi que la surveillance des lymphomes sont nécessaires.

4.4. Population cible

4.4.1 Dans la spondylarthrite ankylosante

D'après les données internationales, le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante serait de l'ordre de 0,1% à 1,1%. Cependant, d'après l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie (2001), le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante en France, dans la population âgée de 18 ans et plus serait de l'ordre de 0,14% soit environ 65 000 patients.

Selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels et pourraient tirer un bénéfice d'un traitement par REMICADE.

Sur ces bases, la population cible de REMICADE dans la spondylarthrite ankylosante serait de l'ordre de 10 000 patients.

4.4.2 Dans la polyarthrite rhumatoïde

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients.

Selon les avis d'experts, 45% à 60 % de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate.

18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement.

La population cible de REMICADE, dans la polyarthrite rhumatoïde, est comprise entre 10 500 et 26 000 patients.

4.4.3 Dans la maladie de Crohn

La population de patients susceptibles de tirer un bénéfice particulier du traitement d'entretien par REMICADE correspond aux patients atteints de maladie de Crohn active, sévère ou fistulisée, réfractaires aux traitements conventionnels et répondeurs à un traitement initial par REMICADE, ou chez lesquels un traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

L'incidence de la maladie de Crohn est plus basse dans les pays du Sud (1/100 000 habitants) que dans ceux du Nord (5/100 000 habitants).

D'après le registre EPIMAD¹¹, l'incidence de la maladie de Crohn en France serait de 5,7/100 000 habitants, ce qui extrapolé à la population française permet une estimation de 3 500 nouveaux cas de maladie de Crohn par an.

La prévalence de la maladie de Crohn en France est de 110/100 000 en 2000¹², soit une population de 67 000 patients atteints de maladie de Crohn.

Selon les données disponibles 6% à 30 %¹³ des patients atteints de maladie de Crohn seraient intolérants aux traitements conventionnels, soit 4 000 à 20 000 patients.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'être plus précis quant à l'estimation de la population cible de REMICADE dans le traitement d'entretien. En effet, on ne dispose pas notamment de données épidémiologiques sur la répartition des malades par stade de la maladie de Crohn (active, sévère, fistulisée).

¹¹ Registre EPIMAD : enregistrement des maladies ulcéro-hémorragiques dans la région Nord-Ouest de la France (LILLE, AMIENS, ROUEN).

¹² Pr Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003

¹³ Pr Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003

Selon les experts, la population susceptible de tirer un bénéfice particulier du traitement d'entretien par REMICADE peut être estimée à partir des hypothèses suivantes :

- environ 2 % des patients atteints de maladie de Crohn présenteraient les critères pour recevoir un traitement initial par REMICADE,
- parmi ces patients 10 % à 15% pourraient recevoir un traitement d'entretien.

En conséquence, selon les avis d'experts environ 1 300 patients seraient susceptibles de recevoir un traitement initial par REMICADE et la population susceptible de recevoir un traitement d'entretien par REMICADE serait de l'ordre de 130 à 200 patients.

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 spondylarthrite ankylosante à la posologie de l'AMM et au maintien de l'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie de Crohn.

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription dans les indications polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante.

La commission renouvelle sa demande de mise à disposition d'un conditionnement complémentaire en flacon de 50 mg, compte-tenu des conditions de prescription de REMICADE dans la maladie de Crohn (posologie variable en fonction du poids corporel).