



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

26 avril 2006

REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 : Code CIP : 562 070.1

Laboratoires SCHERING PLOUGH

Infliximab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 13 août 1999

Date de l'extension d'indication : 29 septembre 2005 (extension d'indication)

Motif de la demande: Inscription Collectivités dans les nouvelles indications (polyarthrite rhumatoïde chez les naïfs de MTX, psoriasis, rhumatisme psoriasique).

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

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

Modification du libellé de l'indication polyarthrite rhumatoïde :

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

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

Nouvelles indications faisant l'objet de la demande :

Rhumatisme psoriasique

En association avec le méthotrexate, Remicade est indiqué dans :

le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux DMARDs.

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.

Indications antérieures à la demande :

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

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.

1.4. Posologie

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.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Rhumatisme psoriasique

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. L'efficacité et la tolérance ont été démontrées en association avec le méthotrexate.

Psoriasis

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 14 (i.e. après 4 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Indications antérieures à la demande : cf RCP

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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

Polyarthrite rhumatoïde

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il s'agit des médicaments immunosuppresseurs sélectifs indiqués, chez l'adulte, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Anti-TNF α :

ENBREL (étanercept)

HUMIRA (adalimumab)

Antagoniste du récepteur de l'interleukine :

KINERET (anakinra)

Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde : spécialités à base de méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine et tiopronine.

Rhumatisme psoriasique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

ENBREL (étanercept)

HUMIRA (adalimumab)

Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements de fond du rhumatisme psoriasique : léflunomide et méthotrexate, en pratique d'autres traitements de fond ne disposant pas d'une A.M.M dans cette indication sont utilisés en particulier la sulfasalazine.

Psoriasis

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

ENBREL (étanercept)

RAPTIVA (efalizumab)

Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux :

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques :

SORIATANE (acitrétine), NEORAL et SANDIMUNN (ciclosporine), NOVATREX 2,5 mg comprimé, METHOTREXATE BELLON (méthotrexate)

Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Polyarthrite rhumatoïde chez les patients naïfs de traitement par le méthotrexate

Etude ASPIRE¹

Etude de phase III de 54 semaines, contrôlée, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association REMICADE + méthotrexate versus méthotrexate seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active et récente

¹ E. W. St clair. Combination of Infliximab and Methotrexate therapy for early Rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2004; 50 (11) : 3432-3443.

(durée de la maladie \leq 3 ans) chez 1004 patients n'ayant jamais été traités par le méthotrexate.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 à 75 ans
- nombre d'articulations douloureuses \geq 12
- nombre d'articulations gonflées \geq 10
- facteur rhumatoïde positif
- pas de traitement antérieur par MTX² ou anti-TNF.
- pas de DMARDs³ depuis au moins 4 semaines avant l'entrée dans l'étude.

Les patients ont été répartis en 3 groupes et ont reçu aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines du méthotrexate associé au placebo ou à REMICADE à la posologie de 3 mg/kg (posologie retenue par l'AMM) ou de 6 mg/kg.

Le méthotrexate a été débuté à la dose de 7,5 mg/semaine à la semaine 0 et la dose a été progressivement augmentée de 2,5 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à 15 mg/semaine à la semaine 4 et 20 mg/semaine à la semaine 8.

L'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique (5 mg/semaine), de corticoïdes oraux (\leq 10 mg/jour) et/ou d'AINS était permise. La prise concomitante d'autres traitements de fond pendant l'étude n'était pas permise.

Note :

- Il est admis que la prise concomitante d'acide folique peut induire une baisse d'efficacité du MTX.
- On ne dispose pas de données sur la posologie moyenne de MTX utilisée et sur le nombre de patients traités par l'acide folique dans chaque groupe.

Critères principaux

- Taux de réponse ACR⁴ -N à la semaine 54.
- Inhibition de la progression des lésions radiologiques à la semaine 54 (score de Sharp Total⁵)
- HAQ⁶

2 MTX = méthotrexate

3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

4 ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

5 score radiologique d'évaluation des lésions articulaires. Une augmentation de une unité du SST signe l'apparition d'une érosion osseuse au niveau d'une articulation. Une augmentation de 7 points reflète la destruction quasi globale d'une articulation.

6 : HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées moins l'invalidité est importante

Résultats :

Caractéristiques des patients

| Paramètres | MTX + Placebo | MTX + Infliximab 3 mg/kg | MTX + Infliximab 6 mg/kg |
|--|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | n =282 | n = 359 | n = 363 |
| Age moyen (années) | 50±13 | 51±12 | 50±13 |
| Durée de la PR (années) | 0,9±0,7 | 0,8±0,7 | 0,9±0,8 |
| % de patients naïfs de traitement de fond | 65 | 71 | 68 |
| % corticostéroïdes | 38 | 37 | 39 |
| Nombre d'articulations gonflées (0-66) | 22±11 | 21±10 | 22±11 |
| Nombre d'articulations douloureuses (0-66) | 34±15 | 32±15 | 33±15 |

Critères d'évaluation dans les 3 groupes

| Réponse | MTX + Placebo | MTX + REMICADE 3 mg/kg | MTX + REMICADE 6 mg/kg |
|--|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | (n=282) | (n=359) | (n=363) |
| ACR 20 à la semaine 54 (%) | 53,6 | 62,4 | 66,2 |
| ACR 50 à la semaine 54 (%) | 32,1 | 45,6 | 50,4 |
| ACR 70 à la semaine 54 (%) | 21,2 | 32,5 | 37,2 |
| Variation moyenne du score total de Sharp modifié à la semaine 54 | 3,7 ±9,6 | 0,4 ±5,8 | 0,5 ±5,6 |

Après 54 semaines de traitement, la différence a été statistiquement significative en faveur des groupes traités par l'infliximab associé au méthotrexate par rapport au méthotrexate seul sur les taux de réponses ACR 20, 50 et 70 et sur la variation moyenne du score total de Sharp modifié à S 54, $p < 0,001$.

Une différence significative a été mise en évidence sur le critère HAQ en faveur des groupes traités par REMICADE 3 mg/kg et 6 mg/kg par rapport au groupe traité par le méthotrexate seul, respectivement $p < 0,003$ et $p < 0,004$.

Tolérance :

Le traitement par infliximab a été relativement bien toléré. Aucun effet indésirable non mentionné dans le RCP n'a été notifié.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections respiratoires hautes avec une incidence a été de 8,5% sous infliximab versus 5,8% sous placebo. L'incidence des pneumonies a été de 2% sous infliximab versus 0% sous placebo.

3.1.2. Rhumatisme psoriasique

Le plan de développement de REMICADE dans cette indication repose sur trois études cliniques :

- une étude ouverte⁷ qui ne sera pas détaillée en raison de ses insuffisances méthodologiques (faible effectif (10 patients), non comparative).
- une étude pivot ayant servi de base à l'obtention de l'AMM (IMPACT)
- une étude à plus grande échelle ayant pour objectif de confirmer les résultats de l'étude IMPACT (étude IMPACT II).

Etude IMPACT (C. Antoni et al 2005)⁸

Etude de 50 semaines, contrôlée versus placebo, double-aveugle, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab chez 104 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique polyarticulaire en échec à au moins un DMARD.

Critères d'inclusion

- rhumatisme psoriasique actif caractérisé par un nombre d'articulations gonflées et un nombre d'articulations sensibles ou douloureuses ≥ 5
- échec à au moins un DMARD

Cette étude a comporté deux phases :

- durant la phase 1 de 16 semaines en double-aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab (n=52) soit du placebo (n=52) aux semaines 0, 2, 6 et 14.
- durant la phase 2 de 34 semaines (semaine 16 à 50), les patients initialement sous placebo ont reçu 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 16, 18, 22, 30, 38 et 46 et les patients du groupe infliximab ont reçu du placebo aux semaines 16 et 18 puis 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 22, 30, 38 et 46.

Tous les patients initialement sous MTX ont continué à le prendre pendant la durée de l'étude. A noter que la prise de MTX et de corticoïdes a été plus fréquente dans le groupe placebo.

Critère principal d'efficacité: Taux de réponse ACR 20 à la semaine 16

Critères secondaires

- ACR 50/70, nombre d'articulations douloureuses et gonflées, PASI⁹, HAQ¹⁰, DAS 28¹¹, PsARC¹², VAS, CRP, ESR, entésiopathies, dactylite.

7 ANTONI et al. Open label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis : Clinical and Magnetic resonance Imaging Measurements of reduction of inflammation. Arthritis & Rheumatism 2002 : 47 (5) : 506-512.

8 ANTONI et al. Sustained Benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatism 2005 : 52 (4) : 1227-1236.

9 le PASI (Psoriasis Area Severity Index) se compose de la mesure de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 50 montre une diminution d'au moins 50% du score PASI initial.

10 health quality assessment, une diminution de 0,22 est considérée comme la variation minimale cliniquement significative

11 Le score DAS28 se calcule sur 28 articulations, il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites et l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. La maladie est très active si le score est supérieur à 5,1 et inactive si le score est inférieur à 2,6.

12 Le PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) mesure l'amélioration ou l'aggravation de la maladie et qui est basé sur 4 paramètres (évaluation globale par le patient, évaluation globale par le médecin, somme des scores de douleur de 78 articulations et somme des scores de gonflement de 76 articulations)

Résultats : Analyse en ITT

Caractéristiques initiales

| Paramètres | Placebo n =52 | Infliximab 5 mg/kg n = 52 |
|---|------------------|---------------------------------|
| Age moyen (années) | 45,2 ± 9,7 | 45,7 ± 11,1 |
| % de patients ayant eu recours au MTX | 65,4% | 46,2% |
| % de patients ayant eu recours à des DMARDs autres que le MTX | 13,5% | 17,3% |
| % de patients ayant eu recours à des AINS | 88,5% | 78,8% |
| % de patients ayant eu recours à des corticostéroïdes | 17,3% | 28,8% |
| Durée Rhumatisme psoriasique (années) | 11 ± 6,6 | 11,7 ± 9,8 |
| Durée psoriasis (années) | 19,4 ± 11,6 | 16,9 ± 10,9 |
| Nombre d'articulations gonflées | 14,6 ± 7,5 | 14,7 ± 8,2 |
| HAQ | 1,2 ± 0,7 | 1,2 ± 0,7 |

Critère principal :

Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe traité par infliximab (34/52, 65,4%) que dans le groupe placebo (5/52, 9,6%), $p < 0,001$.

Critères secondaires :

Une différence significative en faveur du groupe REMICADE a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires par rapport au placebo, $p < 0,001$.

| Réponse à la semaine 16 | REMICADE (Infliximab) n =52 | Placebo n =52 |
|--|-----------------------------------|------------------|
| ACR 50 n (%) | 24 (46,2) | 0 (0) |
| ACR 70 n (%) | 15 (28,8) | 0 (0) |
| Variation du nombre d'articulations douloureuses (%) | 55,2 ± 9,7 | -23,6 ± 9,8 |
| Variation du nombre d'articulations gonflées (%) | 59,9 ± 9,1 | -1,8 ± 9,2 |
| Variation du CRP (%) | 57,1 ± 9,5 | 3,6 ± 9,5 |
| Variation du HAQ (%) | 49,8 ± 8,2 | -1,6 ± 8,3 |
| PsARC n, (%) | 39 (75) | -11 (21) |

*les valeurs négatives indiquent une dégradation par rapport à la valeur initiale.

Tolérance :

L'incidence des effets indésirables a été de 65% dans le groupe placebo et de 73% dans le groupe infliximab.

Etude IMPACT II (ANTONI et al 2005¹³)

Etude à 24 semaines, contrôlée versus placebo, double-aveugle, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab (5 mg/kg aux semaines 0,2,6 puis toutes les 8 semaines) chez 200 patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Critères d'inclusion

- Rhumatisme psoriasique actif caractérisé par un nombre d'articulations gonflées et un nombre d'articulations sensibles ou douloureuses ≥ 5
- échec à un DMARD et aux AINS

Critère principal d'efficacité:Taux de réponse ACR 20 à la semaine 14

Critères secondaires évalués aux semaines 2, 6, 14 et 24 :

ACR 50, 70, dactylites aux pieds et aux mains, enthésopathies aux pieds, PASI 50, 75 et 90 évalué chez les patients ayant une surface corporelle atteinte supérieure à 3 % (c'est-à-dire 85 % des patients), nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, PsARC, HAQ, CRP, douleur globale, évaluation globale de la maladie par le patient et le médecin, SF36, durée de la raideur matinale.

Résultats

Caractéristiques initiales

| Paramètres | Placebo n =100 | Infliximab 5 mg/kg n = 100 |
|---------------------------------------|--------------------------|--|
| Age moyen (années) | 46,5 \pm 11,3 | 47,1 \pm 12,8 |
| % de patients ayant eu recours au MTX | 45% | 47% |
| Durée Rhumatisme psoriasique (années) | 7,5 \pm 7,8 | 8,4 \pm 7,2 |
| Nombre d'articulations gonflées | 14,4 \pm 8,9 | 13,9 \pm 7,9 |
| Nombre d'articulations douloureuses | 25,1 \pm 13,3 | 24,6 \pm 14,1 |
| HAQ | 1,1 \pm 0,6 | 1,1 \pm 0,6 |

Critère principal :

REMICADE a été supérieur au placebo sur l'ACR20, 58% versus 11%, $p < 0,001$. Ces résultats ont été maintenus à la semaine 24.

Critères secondaires :

Une différence significative en faveur de REMICADE a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires à S 14 et S 24.

13 C. ANTONI et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis : results of the IMPACT 2 trial. Ann. Rhum. Dis. 2005 ; 64 :1150-1157.

| Paramètres | <u>Semaine 14</u> | | | <u>Semaine 24</u> | | |
|--|-----------------------|---------------|--------|-----------------------|---------------|--------|
| | REMICADE (Infliximab) | Placebo | p | REMICADE (Infliximab) | Placebo | p |
| ACR 50(%) | 36 | 3 | <0,001 | 41 | 4 | <0,001 |
| ACR 70 (%) | 15 | 1 | <0,001 | 27 | 2 | <0,001 |
| PsARC (%) | 77 | 27 | <0,001 | 70 | 32 | <0,001 |
| Proportion de patients ayant une amélioration d'au moins 75% du PASI (%) | 64 | 2 | <0,001 | 60 | 1 | <0,001 |
| Variation du nombre d'articulations douloureuses (%) | 47,4 ± 46,6 | -13 ± 78,7 | <0,001 | 54,1 ± 45,2 | 14,9 ± 36,5 | <0,001 |
| Variation du nombre d'articulations gonflées (%) | 41,5 ± 81,1 | -3,5 ± 68,9 | <0,001 | 58 ± 45,3 | 23,5 ± 39,8 | <0,001 |
| Variation du CRP(%) | 33,8 ± 66,6 | -5,7 ± 64 | <0,001 | 34,7 ± 67,5 | -7 ± 55 | <0,001 |
| Variation du HAQ (%) | 48,6 ± 43,3 | -18,4 ± 90,5% | <0,001 | 46 ± 42,5 | -19,4 ± 102,8 | <0,001 |

*les valeurs négatives indiquent une dégradation par rapport à la valeur initiale.

Les critères SF36 et HAQ ont également été significativement améliorés dans le groupe infliximab par rapport au groupe placebo aux semaines 14 et 24.

Tolérance :

L'incidence des effets indésirables a été comparable dans les deux groupes (infections : 10 % sous infliximab versus 14 % sous placebo ; réactions à la perfusion : 7 % sous infliximab versus 6 % sous placebo).

Comparaison indirecte :

Le laboratoire propose une juxtaposition des résultats des études cliniques effectuées avec les autres anti-TNF. Toutefois, cette « comparaison indirecte » ne peut être retenue dans la mesure où on ne dispose pas de données sur :

- la comparabilité des populations
- l'exhaustivité des études prises en compte
- les traitements associés....

Psoriasis

Trois études versus placebo, randomisées, double aveugle, ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab dans le traitement du psoriasis.

L'étude EXPRESS a comporté une phase d'induction et d'entretien tandis que dans les études CHAUDHARI et SPIRIT, l'infliximab n'a été étudié que comme traitement d'induction.

CHAUDHARI (2001)¹⁴

Trente trois patients atteints de psoriasis en plaques de gravité moyenne à sévère ont reçu soit l'infliximab à la posologie de 5mg/kg (n=11) ou de 10 mg/kg (n=11) soit un placebo (n=11) aux semaines 0, 2 et 6.

14 Chaudhari. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis : a randomised trial. Lancet 2001;357 : 1842-47.

Critères d'inclusion :

- psoriasis en plaques modéré à sévère,
- durée de la maladie ≥ 6 mois,
- atteinte d'au moins 5% de la surface corporelle totale,
- échec des dermocorticoïdes.

Critère principal d'évaluation :

score global évalué par l'investigateur (score PGA - Physician Global Assessment) à la semaine 10.

Résultats :

La proportion de patients ayant obtenu un score global bon ou excellent à la semaine 10 a été significativement plus importante dans les groupes infliximab 5 mg/kg (9/11) et infliximab 10 mg/kg (10/11) que dans le groupe placebo (2/11).

La tolérance de l'infliximab a été satisfaisante dans cette étude.

Etude SPIRIT (Gottlieb et al. 2004)¹⁵

Deux cent quarante neuf patients atteints de psoriasis sévère en plaques ayant reçu auparavant une puvathérapie ou un traitement systémique ont été inclus dans cette étude de phase II de 26 semaines.

Les patients ont reçu en traitement d'induction soit l'infliximab à la posologie de 3mg/kg (n=99) ou de 5 mg/kg (n=99) soit un placebo (n=51) aux semaines 0, 2 et 6.

Les patients qui avaient un score > 3 sur l'échelle d'évaluation globale du praticien recevaient une perfusion supplémentaire à la semaine 26 (la même que celle qu'ils avaient eu auparavant).

Critères d'inclusion

- patients âgés de plus de 18 ans
- psoriasis en plaques modéré à sévère (score de PASI de 12 et atteinte d'au moins 10% de la surface corporelle totale),
- préalablement traité par PUVA ou traitement systémique,
- durée de la maladie ≥ 6 mois.

Critère principal : proportion de patients avec une réponse PASI¹⁶ 75 à 10 semaines.

Critères secondaires :

- nombre de réponders PASI 75 à la semaine 26
- tolérance :
 - proportion de patients avec des anticorps positifs à l'infliximab,
 - proportion de patients avec des réactions allergiques aux perfusions à la semaine 26,
 - proportion de patients avec des réactions allergiques aux perfusions à la semaine 26 en fonction des anticorps anti-infliximab.

15 Gottlieb et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J.Am. Acad. Dermatol. 2004; 51(4) :534-542

16 Le "Psoriasis Area Severity Index" est un score variant de 0 (aucune atteinte) à 72 (atteinte maximale) calculé à partir d'un algorithme qui intègre l'étendue de l'atteinte (de 0 à 100%) et sa sévérité (3 paramètres évalués : infiltration de la lésion, érythème, desquamation et cotés de 0 à 4 selon leur intensité) sur le corps divisé en 4 zones (tête, membres inférieurs, membres supérieurs, tronc). Il n'existe pas de « bornes » consensuellement admises permettant de définir la sévérité de l'atteinte ; les scores PASI 75 ou PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75% ou d'au moins 90% entre 2 évaluations.

Résultats :

Caractéristiques des patients :

| Paramètres | Placebo | Infliximab 3 mg/kg | Infliximab 5 mg/kg |
|---|-----------|--------------------|--------------------|
| n | 51 | 99 | 99 |
| Age moyen | 45 | 45 | 44 |
| Durée du psoriasis (années) | 16 | 18 | 16 |
| % surface corporelle totale | 26 | 29 | 25 |
| Rhumatisme psoriasique n, (%) | 17 (33,3) | 32 (32,3) | 29 (29,3) |
| PASI score | 18 | 20 | 20 |
| DLQI (Dermatology Life Quality Index) score | 14 | 11 | 12 |

Critère principal

La proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 10 semaines de traitement a été plus élevée sous infliximab 3 mg/kg (72%) et 5 mg/kg (88%) que sous placebo (6%), $p < 0,001$.

Critères secondaires :

- nombre de répondeurs PASI 75 à la semaine 26

| | Placebo | Infliximab 3mg/kg | Infliximab 5 mg/kg |
|--|-------------|-----------------------|---------------------------|
| Nombre de répondeurs PASI 75 à 26 semaines | 4/42 (9,5%) | 12/87 (13,8%) (NS) | 27/90 (30%) $p = 0,01$ |

- évaluation du retraitement

A la semaine 26, 114 patients (PGA \geq 3) ont été à nouveau traités par une perfusion unique du traitement reçu initialement. L'efficacité de la reprise du traitement a été évaluée après 4 semaines soit à la semaine 30.

| | Placebo | Infliximab 3 mg/kg | Infliximab 5 mg/kg |
|---|--------------|--------------------|--------------------|
| Taux de Réponse PASI après le retraitement à la semaine 30 | 2/11 (18,2%) | 12/52 (23,1%) | 17/50 (34,0%) |
| Score PASI après le retraitement à la semaine 30 | 12,2 | 12,3 | 6,8 |

L'administration d'une nouvelle dose unique d'infliximab à 3 mg/kg chez les patients ayant un score d'évaluation globale par le praticien < 3 , n'a pas montré d'efficacité supérieure au placebo.

Selon le RCP, « l'expérience limitée du re-traitement du psoriasis par une seule dose d'infliximab après un intervalle de 20 semaines suggère une efficacité réduite et une incidence plus élevée de réactions légères à modérées en comparaison à un régime initial d'induction ».

Tolérance :

L'incidence des effets indésirables a été plus importante sous infliximab 3 mg/kg (78%) et 5 mg/kg (79%) que sous placebo (63%). Toutefois, le nombre de perfusions a été plus important dans le groupe REMICADE (341 avec 3 mg et 343 avec 5 mg) que dans le groupe placebo (147).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : infections du système respiratoire, céphalées, nausées, sinusites.

La proportion de patients ayant eu des réactions allergiques aux perfusions à la semaine 26 a été de 8% dans le groupe infliximab 3 mg/kg et de 14% dans le groupe 5 mg/kg. Aucune donnée sur les réactions allergiques dans le groupe placebo n'est disponible. A 30 semaines, 3 cas de carcinomes cutanés ont été notés chez les patients traités par infliximab. Parmi ces patients, 2 avaient été préalablement traités par PUVAthérapie.

La proportion de patients avec des anticorps à l'infliximab à la semaine 26 a été de 27% dans le groupe infliximab 3 mg/kg et de 20% dans le groupe infliximab 5 mg/kg.

Evolution du score PASI en fonction des anti-corps anti-infliximab

| Score PASI | Infliximab 3mg/kg | | Infliximab 5 mg/kg | |
|------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | Ab negative | Ab positive | Ab negative | Ab positive |
| initial | 18.7 | 21.6 | 19.0 | 17.5 |
| semaine 10 | 2.0 | 3.6 | 1.4 | 1.3 |

Evolution du score PASI en fonction des anti-corps anti-infliximab après le re-traitement

| Score PASI | Infliximab 3mg/kg | | Infliximab 5 mg/kg | |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | Ab negative (n=34) | Ab positive (n=14) | Ab negative (n=39) | Ab positive (n=8) |
| Semaine 26 | 13.2 | 18.3 | 11.3 | 9.2 |
| semaine 30 | 10.1 | 17.7 | 7.6 | 5.0 |

Etude EXPRESS (Reich et al. 2005)¹⁷

Trois cent soixante dix huit patients atteints de psoriasis sévère en plaques de gravité moyenne à sévère ont reçu en traitement d'induction soit l'infliximab à la posologie de 5 mg/kg (n=301) soit un placebo (n=77) aux semaines 0, 2 et 6, suivi d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 24 dans le groupe placebo et jusqu'à la semaine 46 pour le groupe infliximab.

71,4 % des patients inclus avaient reçu un traitement antérieur par puvathérapie, méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine et n'avaient pas été nécessairement résistants à ces traitements.

A la semaine 24, les patients traités par placebo ont été traités par infliximab 5 mg/kg.

Caractéristiques des patients :

| Paramètres | Placebo | Infliximab 5 mg/kg |
|--------------------------------|---------|-----------------------|
| n | 77 | 301 |
| Age moyen | 43,8 | 42,6 |
| Durée du psoriasis (années) | 17,3 | 19,1 |
| % surface corporelle totale | 33,5 | 34,1 |
| rhumatisme psoriasique | 22 (29) | 92 (31) |

17 Reich et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis : a phase III, multicentre, double blind trial. Lancet 2005;366 : 1367-1374.

| | | |
|------------|------|------|
| (n, %) | | |
| PASI score | 22,8 | 22,9 |

Critère principal d'évaluation :

proportion de patients avec une réponse PASI¹⁸ 75 à 10 semaines.

Critères secondaires:

- PASI 75 à 24 semaines
- Proportion de patients ayant un score PGA (Physician's Global assessment) minime ou nul 0 à la semaine 10
- DLQI semaine 10 et 24
- NAPSI (Nail Psoriasis and severity Index) : évolution au cours des 50 semaines

Résultats :

Critère principal

La proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 10 semaines de traitement a été plus élevée sous infliximab 5 mg/kg (80%) que sous placebo (3%), p<0,0001.

Ces résultats se sont maintenus à la semaine 24 (82% versus 4%).

Critères secondaires

Remicade a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères secondaires, p<0,0001.

| | Placebo (77) | Infliximab 5 mg/kg (301) |
|---|-----------------|--------------------------------|
| PASI 75 | | |
| semaine 24 (n, %) | 3 (3.9%) | 227 (82.2%) |
| semaine 50 (n, %) | --- | 170 (60.5%) |
| PGA (nul ou minime) | | |
| semaine 10 | 3 (3.9%) | 242 (82.9%) |
| Variation de DLQI par rapport à la valeur initiale (mediane)** | | |
| semaine 10 | 0.0 | -9.0 |
| semaine 24 | 0.0 | -9.0 |
| Pourcentage d'amélioration du NAPSI par rapport à la valeur initiale | | |
| semaine 10 | -6 | 26 |
| semaine 24 | -3 | 56 |

Tolérance :

L'incidence des effets indésirables a été plus importante dans le groupe infliximab : 81,9% des patients traités par infliximab versus 71,1% des patients traités par placebo ont eu au moins un effet indésirable. 27 patients du groupe infliximab versus 5 du groupe placebo ont arrêté le traitement pour effets indésirables.

18 Le "Psoriasis Area Severity Index" est un score variant de 0 (aucune atteinte) à 72 (atteinte maximale) calculé à partir d'un algorithme qui intègre l'étendue de l'atteinte (de 0 à 100%) et sa sévérité (3 paramètres évalués : infiltration de la lésion, érythème, desquamation et cotés de 0 à 4 selon leur intensité) sur le corps divisé en 4 zones (tête, membres inférieurs, membres supérieurs, tronc). Il n'existe pas de « bornes » consensuellement admises permettant de définir la sévérité de l'atteinte ; les scores PASI 75 ou PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75% ou d'au moins 90% entre 2 évaluations.

*un score faible indique une meilleure qualité de vie.

L'incidence des infections a été de 42% sous infliximab versus 40% sous placebo.
L'incidence des réactions allergiques à la perfusion a été de 3% sous infliximab versus 2% sous placebo. Six patients traités par infliximab ont développé des cancers. Parmi eux, cinq avaient été traités par Puvathérapie.

Comparaison indirecte :

Le laboratoire propose une comparaison indirecte des scores PASI 75 à 12 semaines.

| | PASI 75 |
|------------------------------|----------------|
| Ciclosporine > 5mg/kg | 33-70% |
| Ciclosporine 3mg/kg | 22% |
| Méthotrexate 15mg/semaine | 60% |
| Etanercept 100 mg/semaine | 45% |
| Etanercept 50 mg/semaine | 30% |
| Efalizumab 1mg/kg | 17-23% |

Source : Stern et al. A promising step Forward in psoriasis therapy. JAMA 2003; 290 (23) : 3133-3135.

Toutefois cette comparaison ne permet pas de conclure dans la mesure où :

- le méthotrexate a été utilisé à une posologie inférieure à celle habituellement utilisée en France (17,5 et 20 mg/semaine voire 25 mg/semaine dans certains cas)
- bien que le score PASI soit un critère validé par l'EMEA et la FDA pour l'évaluation de l'efficacité des traitements du psoriasis, sa pertinence clinique est très médiocre (Stern, JAMA 2003)
- on ne dispose pas de données sur les traitements concomitants
- aucun test d'hétérogénéité n'a été effectué permettant de s'assurer de la comparabilité des populations
- les durées de suivi diffèrent selon les études
- l'exhaustivité des études prises en compte dans cette comparaison indirecte n'est pas établie.

Enfin, le nombre de patients inclus dans l'ensemble de ces études est relativement faible, au regard de la fréquence de la pathologie.

Il est donc difficile de conclure à la supériorité de REMICADE en termes d'efficacité par rapport aux autres traitements systémiques sur la base de cette seule comparaison indirecte. Une comparaison directe aurait été utile.

3.2. Conclusion

3.2.1. Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de REMICADE en association au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients naïfs de méthotrexate a été démontrée dans l'étude ASPIRE.

Cette étude a mis en évidence la supériorité, en termes d'efficacité, de l'association REMICADE+ méthotrexate par rapport au méthotrexate seul sur le critère ACRN à 54 semaines et sur le score de Sharp total.

En effet, à la semaine 54, le taux de réponse ACRN dans le groupe REMICADE + méthotrexate 3 mg/kg (38,9 %) a été significativement supérieur à celui du groupe

méthotrexate seul (26,4 %), $p < 0,001$. Le taux de progression radiologique a été de $0,4 \pm 5,8$ sous REMICADE + méthotrexate versus $3,7 \pm 9,6$ sous méthotrexate seul. Les pneumonies ont été plus fréquentes avec l'association REMICADE + méthotrexate qu'avec le placebo.

3.2.2. Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la tolérance de REMICADE dans le traitement du rhumatisme psoriasique ont été évaluées dans deux études versus placebo chez 304 patients dont 152 ont été traités par infliximab.

Les résultats de ces deux études sont en faveur de la supériorité de REMICADE par rapport au placebo avec un score ACR 20 à 16 semaines atteint par 65% des patients sous REMICADE versus 10% sous placebo (étude IMPACT). Le score ACR 20 à 14 semaines a été atteint dans l'étude IMPACT II par 58% des patients traités par REMICADE versus 11% sous placebo.

Dans ces deux études, les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections et les réactions à la perfusion.

La commission de la transparence regrette l'absence de comparaison directe aux autres anti-TNF et au méthotrexate.

3.2.3. Psoriasis

Deux études cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'infliximab à celle du placebo chez 627 patients atteints de psoriasis d'intensité sévère à modérée.

L'infliximab a été évalué comme traitement d'induction dans l'étude SPIRIT et comme traitement d'induction et d'entretien dans l'étude EXPRESS.

Le score PASI 75 (critère principal) a été atteint à 10 semaines par 88% des patients sous infliximab 5 mg/kg versus 6% sous placebo (SPIRIT) et par 80% des patients sous infliximab 5 mg/kg versus 3% sous placebo (EXPRESS).

La commission de la transparence regrette l'absence de comparaison directe à l'étanercept et au méthotrexate.

Comme pour tous les anti-TNF, on manque de données à long terme sur le profil de tolérance de REMICADE.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'infliximab est important.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par la polyarthrite rhumatoïde est important. Celui induit par la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré, du fait du nombre restreint de patients concernés.

REMICADE contribue, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre à un besoin de santé publique. De plus, il est intéressant de pouvoir disposer d'une alternative thérapeutique supplémentaire.

Il est attendu de REMICADE, tout comme des autres anti-TNF, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Toutefois, il n'est pas attendu de REMICADE un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour REMICADE. Cet intérêt est faible, au même titre que celui apporté par les autres anti-TNF dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'infliximab est important.

Intérêt en termes de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par le rhumatisme psoriasique est modéré. Celui représenté par les patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond est faible du fait de leur nombre plus restreint.

REMICADE contribue, au même titre que les autres anti-TNF, à répondre à un besoin de santé publique. De plus, il est intéressant de pouvoir disposer d'une alternative thérapeutique supplémentaire.

Il est attendu de REMICADE, tout comme des autres anti-TNF, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Toutefois, il n'est pas attendu de REMICADE un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour REMICADE. Cet intérêt est faible, au même titre que celui apporté par les autres anti-TNF dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Dans la population des patients inclus dans les essais (PASI>10, BSA>10%, patients prétraités par un traitement systémique), le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de l'infliximab est important. Le gain thérapeutique à 10 semaines a varié de 80 à 88 % selon les études.

La Commission dispose de données à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde mais n'en dispose pas chez les patients atteints de psoriasis et ayant déjà reçu plusieurs traitements systémiques.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau induit par le psoriasis est important. Il est modéré dans la population, minoritaire, susceptible de bénéficier du traitement .

Compte tenu des situations rares mais graves de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limitent leur emploi, on peut considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la gravité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier.

Au même titre que les autres anti-TNF, il est attendu à court terme, de la part de REMICADE, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie. A long terme, il n'est également pas attendu d'impact pour cette spécialité en raison :

- d'un doute sur la tolérance, en particulier du risque carcinologique
- de l'incertitude concernant la transposabilité des résultats des études réalisées sur des périodes relativement limitées et comportant très peu de données dans la population restreinte de patients en réel échec thérapeutique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et comme pour les autres anti-TNF disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour REMICADE.

REMICADE a un effet symptomatique suspensif et constitue un traitement de recours. La Commission considère que le service médical rendu par REMICADE est important chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique¹⁹, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde

En association au méthotrexate, REMICADE partage l'amélioration du service médical rendu (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par méthotrexate seul.

¹⁹ La gravité du psoriasis doit tenir compte notamment de l'importance du PASI, de l'extension des lésions et du retentissement psychosocial.

Rhumatisme psoriasique

En association au méthotrexate, REMICADE partage l'amélioration du service médical rendu importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe versus les autres anti-TNF et versus le méthotrexate.

Psoriasis

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont très réduites ou absentes, la commission considère que REMICADE partage, dans la stratégie thérapeutique, l'amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) d'ENBREL.

Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe versus ENBREL et versus le méthotrexate.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique.

Les AINS et les corticoïdes sont utilisés durant les phases cliniquement actives de la maladie : ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace et, si nécessaire, leur usage peut être prolongé sous réserve d'une tolérance satisfaisante.

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 méthotrexate est l'un des traitements de fond les plus efficaces de la polyarthrite rhumatoïde.

Il peut être associé à d'autres traitements de fond à condition que la surveillance clinique et biologique soit rigoureuse.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours à un autre médicament de fond classique ou à un anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab) selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain.

Rhumatisme psoriasique

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes chroniques : elle associe un traitement symptomatique d'action immédiate (anti-inflammatoires avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Le traitement de fond le plus utilisé et le plus efficace est le méthotrexate.

En cas d'inefficacité ou de non réponse au méthotrexate, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF α .

REMICADE est donc un traitement qui peut être employé après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.

Psoriasis

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

Les traitements systémiques des formes sévères de psoriasis sont la photothérapie, les

rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), le méthotrexate, la ciclosporine et les agents biologiques (étanercept, efaluzimab, infliximab). La réponse à la photothérapie est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate, en dépit de ses effets indésirables hépatiques graves, constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les biothérapies dont REMICADE doivent être réservées aux patients atteints de psoriasis ayant un score PASI ≥ 10 et un DLQI > 10 en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Chez les patients adultes non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, un traitement par l'étanercept, l'efaluzimab ou l'infliximab peut être envisagé.

4.4. Population cible

Polyarthrite rhumatoïde

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde 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.

Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement.

La population cible serait comprise entre 10 000 et 26 000 patients.

Remicade est une spécialité réservée à l'usage hospitalier ce qui réduit la population cible.

Rhumatisme psoriasique

D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19%, IC 95 [0,08-0,35] soit une estimation d'environ 88 000 personnes adultes (estimation comprise entre 38 000 et 158 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique présentent une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.
- 15% à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur ces bases, 6 500 à 10 500 patients atteints de rhumatismes psoriasiques de forme

périphérique, sévère et évolutive présenteraient une réponse inadéquate au traitement de fond.

Psoriasis

La population cible de REMICADE est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique, qui sont en échec à au moins 2 traitements systémiques notamment la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).

Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie issue de la littérature. Le résultat de cette estimation apparaît du même ordre de grandeur que les estimations obtenues dans les enquêtes réalisées par les laboratoires auprès des dermatologues, et que celle issue des données du PMSI.

Sur ces bases, la Commission estime à moins de 10 000 par an le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par REMICADE.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications et aux posologies de l'A.M.M.

Concernant les indications en rhumatologie, la Commission de la transparence souhaite être destinataire des résultats de l'étude CORPUS, à laquelle le laboratoire s'est engagé à participer.

Concernant l'indication "psoriasis", la Commission de Transparence souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.

- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :

- le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
- la stratégie thérapeutique
- la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)
- l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

La Commission de Transparence souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, RAPTIVA et REMICADE, selon une méthodologie et un protocole similaires.

- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.