

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE
DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES
L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA
SECURITE SOCIALE (CSS)
22 AVRIL 2020

infliximab

REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et les spécialités identifiées comme biologiques similaires et inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-10-2 du code de la santé publique

Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoires	BIOGARAN, BIOGEN France SAS, MSD France, PFIZER PFE France
Code ATC	L04AB02 (immunosuppresseur anti-TNF-α)
Indication concernée	«Traitement de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistant aux traitements conventionnels (corticoïdes et immunosuppresseurs).»
Population concernée	Entre 90 et 120 patients par an (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	☒ Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Initiale : 26 juin 2014, renouvellements : 27 octobre 2017, 10 avril 2020
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite au renouvellement d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² par l'ANSM en date du 10 avril 2020, pour une durée de 3 ans, relative aux spécialités à base d'infliximab (REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et les spécialités identifiées comme biologiques similaires et inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-10-2 du code de la santé publique), la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé du renouvellement de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM. Les chapitres ci-après présentent les rubriques de la RTU de novembre 2018 (V3).

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

« « Traitement de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistant* aux traitements conventionnels (corticoïdes et immunosuppresseurs)

***La résistance au traitement est définie par la poursuite de l'activité de la maladie définie par les critères du NIH :**

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

- Signes d'ischémie ou d'inflammation vasculaire (claudication d'un membre, disparition d'un pouls, souffle ou douleur vasculaire, carotidodynie) ;
- Anomalies angiographiques ;
- Symptômes systémiques non attribuables à d'autres événements (fièvre, arthralgies, myalgies) ;
- Accélération de la vitesse de sédimentation.

Ces données d'évolution de la maladie sont appréciées au minimum 10 à 12 semaines après l'introduction d'un nouveau traitement et dans certains cas l'évolution peut aussi être mesurée par la réalisation de tomographie à émission de positons pour objectiver la diffusion des territoires vasculaires inflammatoires. »

3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

Les spécialités à base d'infliximab sont à ce jour prises en charge dans les indications de l'AMM suivantes :

Indications	<u>Rectocolite hémorragique</u> : « Traitement de la rectocolite hémorragique active, <u>modérée à sévère</u> chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. » « Traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. » <u>Maladie de Crohn</u> : « - Traitement de la <u>maladie de Crohn active, modérée à sévère</u>, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, - Traitement de la <u>maladie de Crohn active fistulisée</u>, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive). » « Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. » <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> : « En association avec le méthotrexate, indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : • les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée. • les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré. » <u>Spondylarthrite ankylosante</u> : « Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. » <u>Rhumatisme psoriasique</u> :
-------------	--

	« Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. doit être administré : - en association avec le méthotrexate, - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué. Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. » Psoriasis : « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. » FLIXABI : 29/06/2016
Dates de l'avis CT	INFLECTRA : 19/10/2014, 21/01/2015 REMICADE : PR : 8/11/2000, 1/9/2004, 26/04/2006 RCH : 6/03/2013 (enfant) et 7/05/2014 (adulte) Crohn : 5/01/2000, 1/9/2004, 3/10/2012 (adulte) et 6/03/2009 (enfant) SPA : 1/09/2004 Rhumatisme psoriasique : 26/04/2006 Psoriasis : 26/04/2006 REMSIMA : 21/1/2015
SMR/ASMR	SMR important ³
Taux de remboursement	65 %

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivant l'infliximab dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

« En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies recommandées dans le RCP annexé à l'AMM, soit de 3 à 5 mg/kg administrés par voie intraveineuse sur une durée de 2 heures et sous surveillance médicale étroite.

L'injection est à renouveler aux semaines 2 et 6 puis poursuivie en fonction de la réponse clinique toutes les 8 semaines. »

³ SMR insuffisant dans le psoriasis dans la sous population de patients ne répondant pas aux critères de mise en route du traitement tels que décrits dans l'avis du 26/04/2006 (REMICADE), du 29/06/2016 (FLIXABI), du 19/10/2014, 21/01/2015 (INFLECTRA), du 21/1/2015 (REMSIMA) et dans la PR non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs (REMICADE : avis du 20/06/2016, INFLECTRA/FLIXABI/REMSIMA : avis du 19/10/2016).

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Contre-indications au traitement par infliximab

« Patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients.

Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès, et infections opportunistes.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA). »

4.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi

« Les mises en garde et précautions d'emploi figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

« Lorsque le prescripteur initie un traitement par infliximab, il n'est pas recommandé par la suite, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Une interchangeabilité peut cependant être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
- il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Par ailleurs, un lien entre tuberculose et maladie de Takayasu ayant été évoqué, il faut être tout particulièrement vigilant aux recommandations du RCP concernant les risques infectieux. »

4.2.3 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de la RTU, l'infliximab est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en cardiologie et maladies vasculaires, en médecine interne ou en rhumatologie. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

Selon le protocole de l'ANSM, « La maladie de Takayasu est une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre qui atteint avec prédilection l'aorte et ses principales branches. Il s'agit d'une maladie rare : la prévalence est estimée à 0,06/10 000 selon le portail de référence Orphanet. L'épaississement de la paroi vasculaire (médiaadventicielle) aboutit progressivement à des sténoses, des thromboses et parfois au développement d'anévrismes. Les manifestations sont polymorphes et le pronostic est lié à l'existence de complications secondaires au retentissement des sténoses/occlusions artérielles (rétinopathie, hypertension artérielle, anévrisme, insuffisance aortique).

La maladie de Takayasu touche des sujets jeunes entre 15 et 40 ans, avec une nette prédominance féminine⁴. »

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM : « Le traitement de première ligne des phases inflammatoires ou évolutives de la maladie est la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par jour de prednisone pendant un mois, suivie d'une décroissance sur environ un an. Le taux de corticorésistance est élevé et avoisine les 30 à 40%.

Des immunosuppresseurs ont été testés dans de courtes séries non randomisées (azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, cyclophosphamide, mycophénolate mofetil). Lorsque la corticothérapie est insuffisante pour obtenir une rémission, l'adjonction d'un immunosuppresseur permet de contrôler la maladie chez un peu moins de la moitié des patients qui restent évolutifs ou dépendant de doses de corticoïdes élevées. L'association avec une maladie de Crohn (qui est l'une des indications de l'AMM des spécialités contenant de l'infliximab) est classique et assez bien décrite⁵. »

Place de REMICADE infliximab dans la stratégie thérapeutique :

Selon le protocole de l'ANSM, l'infliximab est positionné « en troisième ligne de traitement dans la maladie de Takayasu ».

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM : « l'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Takayasu repose sur des études rétrospectives ou séries de cas cliniques⁶.

Dans une série ouverte initiale d'Hoffman (2004) chez 8 patients traités par infliximab, il a été observé une rémission clinique chez 67% et une rémission partielle chez 27% des patients (7 autres patients ayant reçu de l'etanercept)⁷. Les principales études de la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous.

⁴ Mirault T, Emmerich J. Maladie de Takayasu. Comment la prendre en charge ? Presse Médicale 2012; 41:975-85.

⁵ Reny JL, Paul JF, Lefèbvre C, Champion K, Emmerich J, Blétry O, Piette JC, Fiessinger JN. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. Ann Med Interne 2003;154:85-90.

⁶ Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, Cacoub P, Saadoun D. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. Autoimmun Rev 2012;11:678-84.

⁷ Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DL, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 2004;50:2296-304.

Résumé-tabulé des données d'efficacité et de tolérance de l'infliximab dans la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels (2012).

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation et Résultats
Comar-mond (2012) ⁸ Revue de la littérature	Rétrospective : N = 84 patients avec une maladie de Takayasu réfractaire à un traitement corticoïdes + IS . méthotrexate : n = 25 . azathioprine : n = 25 . cyclophosphamide : n = 24 . MMF : n = 8 . ciclosporine A : n = 5 <u>Age médian</u> : 28.5 ans	En 1 ^{ère} intention Infliximab : 5 mg/kg : n = 68 Etanercept : n = 16 + méthotrexate (64.5%) ou azathioprine (30%) ou cyclophosphamide (28.5%) ou MMF (9.5%)	10 mois (médiane)	<u>Répondeurs</u> RC : n = 31/84 (37%) RP : n = 45/84 (53.5%) <u>Non répondeurs</u> : n = 8/84 (9.5%) ↑ de la dose d'anti-TNF : n = 27/84 (32%) Changement d'anti-TNF : n = 15/84 (18%) <u>Réduction de la dose de corticoïdes</u> : n = 41/79 (52%) ↓ S (p < 0.0001) Arrêt des corticoïdes : n = 31/77 (40%) <u>Effets indésirables à M10</u> : n = 17/84 (20%) complications infectieuses entraînant l'arrêt du traitement dans n = 8 cas.
Molloy (2008) ⁹	Rétrospective : N = 25 patients réfractaires aux traitements conventionnels (corticoïdes et IS) <u>Age moyen</u> : 35 ans	Infliximab : 5 mg/kg toutes les 6 sem n = 21 pdt 28 mois (médiane) : Ou étanercept : n = 9 pdt 28 mois (médiane) dont 5 patients seront ensuite traités par infliximab + corticoïdes ± IS : n = 18	28 mois	- Rémission et arrêt de la prednisone sur une durée de 10 mois : n = 15/25 (60%) - Dose de prednisone < 10 mg/j : n = 7/25 (28%) - Arrêt ou réduction des doses d'IS : n = 9/18 (50%) Arrêt : n = 4/ 9 Réduction des doses : n = 5/9
Schmidt (2012) ¹⁰	Rétrospective : N = 20 patients traités par la prednisone + IS . azathioprine : n = 5 . méthotrexate : n = 18 . MMF : n = 3 . cyclophosphamide : n = 3 <u>Age moyen</u> : 33 ans	. Infliximab 3 mg/kg pdt 8 sem puis 3-7 mg/kg toutes les 4-6 sem : n = 17 . adalimumab : n = 2 . étanercept : n = 1 ± méthotrexate (n = 14), azathioprine (n = 2) ± corticoïdes (n = 14) pdt 23 mois (médiane)		- Rémission : n = 18/20 (90%) - Maintien de la rémission à 17.2 mois : n = 10/20 (50%) - Prednisone < 10 mg : n = 10/12 (83%) - Arrêt de la prednisone : n = 7/14 (50%) - Rechutes : n = 6/18 (33%) <u>Arrêt des anti-TNF</u> : n = 12/20 (55%) : rechute (33%), pas d'effet sur la maladie, pas de réduction de la dose des corticoïdes, effets indésirables (20%) : infection postopératoire, adénocarcinome pancréatique, maladie sérique, intolérance
Mekinian (2012) ¹¹	Rétrospective, multicentrique : N = 15 patients réfractaires aux traitements conventionnels (corticoïdes, méthotrexate, azathioprine, MMF) <u>Age moyen</u> : 41 ans	Infliximab : 3-5 mg/kg toutes les 4-8 sem + prednisone : 20 mg/j + méthotrexate : n = 7 Ou azathioprine : n = 4	43 mois	<u>RP</u> : A M3: n = 13/15 (87%) A M6: n = 10/13 (77%) A M12: n = 8/11 (73%) - <u>Activité clinique et biologique dans les 3 mois</u> : ↓ S (p < 0.05) - Réduction de la dose des corticoïdes : ↓ S (p < 0.05) - CRP : ↓ S (p < 0.05)

⁸ Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, Cacoub P, Saadoun D. Anti TNF-α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. Autoimmun Rev 2012;11:678-84.

⁹ Molloy ES et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis 2008 ;67:1567-9.

¹⁰ Schmidt J et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. Arthristis Care Res 2012;64:1079-83.

¹¹ Mekinian A et al ; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Société Nationale Française de Médecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. Rheumatology 2012;51:882-6.

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation et Résultats
				- <u>Effets indésirables</u> : réactions à la perfusion (n = 2), tuberculose pulmonaire (n = 1), infection bactérienne sévère (n = 1)
Karageor-gaki (2007) ¹²	Série de cas : N = 4 patients dont 3 réfractaires à d'autres traitements (corticoïdes, azathioprine, MMF, méthotrexate)	Infliximab : 3 mg/kg IV à S0, S2, S6 et toutes les 8 sem Puis 5 mg/kg : n = 2 répondeurs + méthotrexate ou azathioprine	2 ans	- <u>Rémission</u> : n = 4/4 - <u>Maintien de la rémission pdt 2 ans</u> : n = 2/3 - <u>Rechutes</u> : n = 3/4
Filocamo (2008) ¹³	Cas rapportés : N = 4 patients en 1 ^{ère} intention (n = 1) ou en cas de rechute aux traitements conventionnels (n = 3)	Infliximab : 5 mg/kg à S0, S2, S6 et toutes les 8 sem + méthotrexate : 15 mg/m ² /sem Ou azathioprine : 2 mg/kg/j ± corticoïdes Adalimumab : 24 mg/m ² toutes les 2 sem : n = 2		RC : n = 2/4 (50%) RP : n = 2/4 (50%)
Della Rossa (2005) ¹⁴	Cas rapportés : N = 2 patients réfractaires aux corticoïdes et IS	Infliximab : 3 mg/kg à S0, S2, S4 et toutes les 8 sem + méthotrexate : 15 mg/sem ± corticoïdes		<u>Patient n°1</u> : suivi pdt 8 mois, amélioration clinique et pas de progression de la maladie <u>Patient n°2</u> : amélioration clinique, disparition de l'inflammation et stabilisation des lésions vasculaires. ↓ des doses des corticoïdes puis arrêt des corticoïdes
Tanaka (2006) ¹⁵	Cas rapporté : N = 1 patient non répondeur à un traitement par méthotrexate et glucocorticoïdes	Infliximab : 3 mg/kg + corticoïdes		CRP : ↓ Dose des corticoïdes : ↓ Pas de rechute

IS : immunosuppresseurs

MMF : mycophénolate mofétil

Depuis 2004, moins d'une centaine de patients ont été traités par anti-TNFa dans cette indication. L'infliximab est la thérapeutique anti-TNFa qui a été la plus étudiée (81% de la totalité des patients). Les données suivantes sont issues de l'analyse de la littérature :

L'âge moyen de la population traitée est de 28,5 ans (médiane 26 ans, 7-61 ans). La médiane de suivi a été de 10 mois (de 3 à 82 mois). Parmi les 79 patients analysables, la durée médiane de la maladie avant le traitement par anti-TNFa était de 24 mois (de 0-344 mois). Comme attendu, une grande majorité de femmes (74 femmes, 9 hommes) est concernée.

Les traitements immunosuppresseurs (autre que la prednisone) pris antérieurement à l'initiation du traitement anti-TNFa sont :

- Methotrexate (n=58, 69%)
- Azathioprine (n=25, 30%)
- Cyclophosphamide (n=24, 28,5%)
- Mycophenolate mofetil (n=8, 9,5%)
- Ciclosporine A (n=5, 6%)
- Méasalazine (n=4, 5%) (en raison d'une maladie de Crohn associée)

¹² Karageorgaki ZT, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol*. 2007;26:984-7.

¹³ Filocamo G et al. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. *J Pediatr*. 2008;153:432-4.

¹⁴ Della Rossa A et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology* 2005;44:1074-5.

¹⁵ Tanaka F et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006;45:313-6.

- Tacrolimus (n=3, 3,5%)

Cinquante-cinq patients parmi 84 (70%) ont reçu leur traitement anti-TNFa en association avec un traitement immunosuppresseur (méthotrexate 38/59 et azathioprine 13/59). 22 patients parmi 74 (30%) ont pu diminuer ou arrêter leur dose d'immunosuppresseurs.

Parmi les 84 patients analysables, 31 (37%) ont présenté une rémission complète et 45 (53,5%) ont eu une réponse partielle. Il y a eu 9,5% de non-répondeurs. La médiane de la plus basse dose journalière de prednisone nécessaire au maintien de la rémission avant traitement anti-TNFa est de 20 mg/jour versus 4 mg/jour après traitement. Au total la prednisone a pu être arrêtée chez 31 patients sur 77 (40%) et diminuée chez 41 patients sur 79 (52%), après traitement anti-TNFa. De même, les paramètres inflammatoires biologiques (VS et CRP) sont significativement améliorés après traitement par anti-TNFa. Vingt-sept patients (32%) ont dû augmenter leur dose d'anti-TNFa en raison d'une maladie non contrôlée. Quinze patients (18%) ont dû changer de molécule anti-TNFa, dont 13 pour manque d'efficacité et 2 pour des effets secondaires (réactions allergiques avec infliximab). Parmi les 13 patients qui ont reçu une seconde ligne d'anti-TNFa, huit d'entre eux ont eu une rémission et 5 n'ont pas répondu. »

05.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole de l'ANSM : « En termes de tolérance, 20% des patients (17/84) ont souffert d'effets secondaires, incluant 8 complications infectieuses (réactivations virales, histoplasmoses, infections cutanées ou respiratoires et tuberculose [un seul cas]), une réaction immunologique (arthralgies persistantes et positivité pour FAN), un cancer du sein, une atteinte digestive (nausée et diarrhée), une atteinte hépatique et une insuffisance cardiaque.

Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion de risque européen qui comprend notamment :

- une surveillance spécifique des effets indésirables d'intérêt particulier comme les infections graves ainsi que des études spécifiques sur des problèmes particuliers ou des populations spécifiques, pour lesquels les données sont limitées,
- des outils de réduction du risque à l'attention des prescripteurs visant à attirer l'attention sur les points suivants lorsque le traitement concerne un enfant :
 - risque d'infections opportunistes et de tuberculose (TB),
 - nécessité d'évaluer le risque de TB chez les patients avant de traiter,
 - risque de réaction aigüe à la perfusion et de réactions d'hypersensibilité retardée,
 - risque de lymphomes et autres tumeurs malignes,
 - existence d'une carte-patient à remettre aux patients concernés,
 - nécessité de mettre à jour les vaccinations des enfants dans la mesure où ils peuvent être exposés à un risque plus élevé de développer des infections. »

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe I) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe IV du protocole de l'ANSM). »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon l'ANSM « L'ensemble de ces données est en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable de l'infliximab en troisième ligne de traitement dans la maladie de Takayasu et a ainsi permis à l'ANSM d'élaborer en juillet 2014, pour une durée de 3 ans, une RTU de REMICADE dans l'indication concernée. De plus, les résumés des rapports de synthèse n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques à cette utilisation.

Dès lors, dans l'intérêt des patients, il apparaît nécessaire à ce stade de maintenir l'encadrement de l'utilisation de l'ensemble des spécialités composées d'infliximab (spécialité de référence et biosimilaires) dans l'indication précitée. A cette fin, la RTU concernée est renouvelée pour une durée d'1 an à compter du 28 octobre 2018 et concerne désormais l'ensemble des spécialités composées d'infliximab commercialisées en France. ».

Compte tenu de ces données, la Commission estime que les spécialités à base d'infliximab contribuent à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans le traitement « de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistant aux traitements conventionnels (corticoïdes et immunosuppresseurs) » et que l'intérêt de l'utilisation de l'infliximab dans cette indication est établi.

06 POPULATION CONCERNEE

En 2014, la population concernée par REMICADE dans le cadre de sa RTU chez « les patients avec une maladie de TAKAYASU réfractaire aux traitements conventionnels » avait été estimée entre 90 et 120 patients. On ne dispose pas de nouvelles données susceptibles de modifier cette estimation.

Il est à noter que dans son rapport de suivi des patients traités par REMICADE dans le cadre de la RTU couvrant la période du 27/10/2014 au 27/10/2016, l'ANSM mentionnait « Avec un recul de 24 mois sur la RTU, 14 patients atteints de maladie de Takayasu réfractaires et traités par REMICADE ont été analysés ».

Compte tenu de ces données, la population susceptible d'être concernée par l'utilisation de l'infliximab dans maladie de Takayasu peut être estimée entre 90 et 120 patients par an.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- Les manifestations de la maladie de Takayasu sont polymorphes et le pronostic est lié à l'existence de complications secondaires au retentissement des sténoses/occlusions artérielles (rétinopathie, hypertension artérielle, anévrisme, insuffisance aortique),
- La place des spécialités à base d'infliximab comme traitement de 3^{ème} ligne dans la stratégie thérapeutique,
- L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles montrant que l'utilisation de ce médicament a un intérêt pour les patients,

la commission de la transparence estime bien fondé le renouvellement de la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités à base d'infliximab (REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et les spécialités identifiées comme biologiques similaires (biosimilaires) et inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-10-2 du code de la santé publique) dans l'indication « maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistant aux traitements conventionnels (corticoïdes et immunosuppresseurs) » si le prescripteur estime qu'elles sont indispensables pour la prise en charge de ces patients.