



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2007

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

Laboratoire SCHERING PLOUGH

Infliximab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 13 août 1999

Date du dernier rectificatif d'AMM : 4 janvier 2007

Motif de la demande :

- inscription Collectivités dans la nouvelle indication (rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué).

1 MEDICAMENTS COMPARABLES

1.1. Principe actif

Infliximab

1.2. Originalité

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

1.3. Indications

Rectocolite Hémorragique :

REMICADE est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Rhumatisme psoriasique

Remicade est indiqué dans :

le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les **adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate.**

Remicade doit être administré :

-En association avec le méthotrexate

-ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué .

Note : la modification du libellé d'indication dans le rhumatisme psoriasique sera traitée dans un avis ultérieur.

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/ou 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).

Polyarthrite rhumatoïde

Remicade, en association au 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 DMARD.

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

Spondylarthrite ankylosante

Remicade est indiqué dans : le traitement de la spondylarthrite ankylosante 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.

Psoriasis

Remicade est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

1.4. Posologie (cf RCP)

REMICADE est indiqué pour une utilisation par voie intra-veineuse chez l'adulte (≥ 18 ans) dans toutes ses indications approuvées.

REMICADE n'est pas recommandé chez l'enfant ≤ 17 ans, à partir du moment où l'efficacité n'a pas été établie pour ce groupe d'âge.

Rectocolite hémorragique :

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.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, c'est à dire après trois doses. 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.

Ré-administration pour la rectocolite hémorragique :

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

Polyarthrite rhumatoïde :

Chez les patients non traités auparavant par Remicade : 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.

Chez certains patients soigneusement sélectionnés, atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui ont toléré 3 perfusions initiales de 2 heures de Remicade, l'administration des perfusions suivantes pendant une durée qui ne doit pas être inférieure à 1 heure, peut être considérée. Les perfusions plus courtes aux doses > 6 mg/kg n'ont pas été étudiées.

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. **Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de la dose par palier d'environ 1,5 mg/kg peut être considérée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose**

ou à la fréquence d'administration sélectionnées. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours **des 12 premières semaines du traitement ou après un ajustement de la dose.**

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
- ré-administration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

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 du traitement sont :

- des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou
- ré-administration si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

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

Ré-administration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde :

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Remicade peut être ré-administré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion. Lors des études cliniques, les réactions d'hypersensibilité retardée ont été peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans traitement de moins de 1 an (Cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables : hypersensibilité retardée). La sécurité et l'efficacité de la ré-administration après un intervalle sans traitement de plus de 16 semaines n'ont pas été établies. Cela s'applique à la fois aux patients atteints de la maladie de Crohn et aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

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.

Ré-administration 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.

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.

Ré-administration pour le rhumatisme psoriasique : la tolérance et l'efficacité de la ré-administration, en dehors du schéma posologique toutes les 8 semaines, ne sont pas établies

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.

Ré-administration pour le psoriasis : 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 à la perfusion légères à modérées en comparaison à un régime initial d'induction.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

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

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Aucun autre anti-TNF α n'a l'AMM dans la RCH.

Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le traitement de la RCH en échec aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (azathioprine et 6-mercaptopurine), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, deux médicaments sont utilisés en pratique et cités dans les recommandations françaises de la SNFGE (société nationale française de gastro-entérologie) mais n'ont pas d'AMM spécifique dans la RCH :

- la ciclosporine
- le méthotrexate (dont l'efficacité dans la RCH n'est pas démontrée).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de l'infliximab (REMICADE) dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) a été démontrée dans deux études contrôlées versus placebo : ACT 1 et ACT 2¹. La méthodologie de ces études étant similaire (population étudiée, critères d'inclusion, critères d'efficacité...), les données de ces 2 études ont été groupées.

Méthodologie :

Ces deux études randomisées, double aveugle, ont inclus chacune 364 patients ayant :

- une RCH modérée à sévère active (le score Mayo² était compris entre 6 et 12 avec un sous-score endoscopique ≥ 2) et,
- une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (corticoïdes et/ou azathioprine et/ou 6-mercaptopurine).

Des patients ayant eu une réponse inadéquate aux aminosalicylés ont été inclus dans l'étude ACT 2.

Traitements :

Les patients inclus ont été randomisés pour recevoir soit du placebo (n= 244), soit infliximab 5 mg/kg (n= 242), ou infliximab 10 mg/kg (n= 242), aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines (jusqu'à la 22^{ème} semaine dans l'étude ACT 2 et jusqu'à la 46^{ème} semaine dans l'étude ACT 1).

Des doses stables concomitantes d'aminosalicylates oraux, de corticoïdes, et/ou d'immunomodulateurs ont été autorisées.

Une réduction des corticoïdes était permise après la 8^{ème} semaine de traitement.

Les patients ont été suivis jusqu'à la semaine 30 dans l'étude ACT 2 et jusqu'à la semaine 54 dans l'étude ACT 1.

Critères d'évaluation :

Le critère principal d'évaluation a été la réponse clinique à 8 semaines. Elle était définie par une diminution d'au moins 3 points et d'au moins 30 % du score Mayo par rapport au score initial avec une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins un point ou un sous-score absolu de saignement rectal compris entre 0 et 1.

Les critères secondaires de jugement communs aux deux études ont été :

- La réponse clinique à la semaine 30
- La rémission clinique évaluée aux semaines 8 et 30, définie par un score Mayo inférieur ou égal à 2 points, sans aucun sous-score individuel supérieur à 1.
- La cicatrisation endoscopique des muqueuses aux semaines 8 et 30, était définie

1 Rutgeerts et al. Infliximab for induction and Maintenance therapy for ulcerative colitis. N. Engl J Med 2005; 353 : 2462-76.

2 Le score Mayo d'activité de la RCH prend en compte :

- Fréquence des selles - 0 (normal) à 3 (1 = 1-2, 2 = 3-4, 3 = 5 ou plus)
- Saignement rectal - 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur)
- Recto-sigmoïdoscopie - 0 (normal) à 3 (anomalies sévères)
- Appréciation globale par le médecin - 0 (normal) à 3 (maladie sévère)

Le score total varie donc de 0 à 12.

La rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo ≤ 2 points.

Activité faible : score Mayo 3-5 points

Activité modérée : score Mayo 6-10 points

Activité sévère : score Mayo 11-12 points

par un sous-score absolu d'endoscopie de 0 ou 1.
La qualité de vie (évaluée à l'aide du Score IBDQ³ et de l'échelle SF36), le nombre d'hospitalisations et le sevrage en corticoïdes ont également été étudiés.

Résultats :

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études ACT1 et ACT2.

Dans les deux études, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 3 groupes de traitement. **A l'inclusion, 11% des patients avaient une RCH sévère (score Mayo =11 ou 12) et 88%, une RCH modérée (score Mayo de 6-10).**

	ACT 1			ACT 2		
	Placebo n = 121	Infliximab 5 mg/kg n = 121	Infliximab 10 mg/kg n = 122	Placebo n = 123	Infliximab 5 mg/kg n = 121	Infliximab 10 mg/kg n = 120
Age (années)	41.4 ± 13.7	42.4 ± 14.3	41.8 ± 14.9	39.3 ± 13.5	40.5 ± 13.1	40.3 ± 13.3
Durée de la maladie (années)	6.2 ± 5.9	5.9 ± 5.4	8.4 ± 8.1	6.5 ± 6.7	6.7 ± 5.3	6.5 ± 5.8
Score de Mayo	8.4 ± 1.8	8.5 ± 1.7	8.4 ± 1.4	8.5 ± 1.5	8.3 ± 1.5	8.3 ± 1.6
Médicaments concomitants, nbre (%)						
corticostéroïdes	79 (65.03)	70 (57.9)	73 (59.8)	60 (48.8)	60 (49.6)	66 (55.0)
≥ 20 mg / jour	54 (44.6)	45 (37.2)	46 (37.7)	43 (35)	40 (33.1)	47 (39.2)
5-aminosalicylés	85 (70.2)	82 (67.8)	86 (70.5)	89 (72.4)	92 (76.0)	91 (75.8)
immunosuppresseurs	53 (43.8)	66 (54.5)	59 (48.4)	54 (43.9)	52 (43.0)	50 (41.7)
azathioprine	36 (29.8)	45 (37.2)	44 (36.1)	35 (28.5)	41 (33.9)	37 (30.8)
6-mercaptopurine	17 (14)	21 (17.4)	15 (12.3)	19 (15.4)	11 (9.1)	13 (10.8)

3 IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Cet index de qualité de vie, spécifique aux MICI, comporte 32 questions remplies par les patients et couvrant 4 domaines : les symptômes digestifs (10 items), les signes généraux (5 items), l'état émotionnel (12 items) et le retentissement sur la vie sociale (5 items).

Chaque item est mesurée selon la technique de Likert. Les questions sont réparties de façon aléatoire dans les différents domaines et pour chaque question, un choix doit être fait parmi 7 réponses possibles. De la sorte, on peut calculer, en additionnant les notes individuelles, une valeur numérique totale.

Le score total s'établissant de 32 à 224, plus le score est élevé meilleure est la qualité de vie. Les patients en rémission ont en général des scores supérieurs à 170.

Réponse clinique (n, %) à la semaine 8 (critère principal)

	placebo	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg
ACT 1	45/121 (37.2)	84/121 (69.4)	75 /122 (61.5)
ACT 2	36/123 (29.3)	78/121 (64.5)	83/120 (69.2)
Données groupées	81/244 (33.2)	162/242 (66.9)	158/242 (65.3)
p versus placebo	-	<0.001	<0.001

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0.001$) en faveur de l'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) par rapport au placebo sur la réponse clinique à la semaine 8 (critère principal).

Données groupées (n, %) sur les critères secondaires (réponse clinique à la semaine 30, rémission clinique, cicatrisation des muqueuses aux semaines 8 et 30)

Critères secondaires	placebo (n = 244)	Infliximab 5 mg/kg (n = 242)	Infliximab 10 mg/kg (n = 242)
% de patients ayant une réponse clinique à la semaine 30	27.9	49.6	55.4
% de patients en rémission clinique à la semaine 8	10.2	36.4	29.8
% de patients en rémission clinique à la semaine 30	13.1	29.8	36.4
% de patients ayant une cicatrisation des muqueuses à la semaine 8	32.4	61.2	60.3
% de patients ayant une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30	27.5	48.3	52.9

source RCP et EPAR

Une différence significative ($p < 0.001$) en faveur de l'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble de ces critères secondaires.

Qualité de vie :

La qualité de vie évaluée à l'aide du SF36 et de l'IBDQ, a été significativement améliorée dans les groupes infliximab par rapport au groupe placebo.

Nombre d'hospitalisations :

Le nombre moyen d'hospitalisations pour 100 patients a été plus faible avec infliximab (toutes doses confondues) qu'avec placebo (9 vs 18 pour 100 patients, $p < 0.005$).

Arrêts des corticoïdes

Une différence significative a été mise en évidence entre l'infliximab (toutes doses confondues) et le placebo sur la proportion de patients aptes à arrêter les corticoïdes tout en restant en rémission clinique à la semaine 30 (22.3% vs 7.2 % $p < 0.001$).

Données de suivi

Les données d'efficacité à 54 semaines de l'infliximab sont issues de l'étude ACT 1. A 54 semaines, une différence significative ($p < 0.001$) a été mise en évidence en faveur de l'infliximab (toutes doses confondues) par rapport au placebo sur les critères suivants : réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation des muqueuses.

Une différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le critère sevrage en corticoïdes à la semaine 54 par rapport au placebo qu'avec le dosage infliximab 5 mg/kg.

Données à 54 semaines (ACT 1)

Paramètres	placebo (n = 121)	Infliximab 5 mg/kg (n = 121)	Infliximab 10 mg/kg (n = 122)
% de patients ayant une réponse clinique	24 (19.8)	55 (45.5)	54 (44.3)
% de patients en rémission clinique	20 (16.5)	42 (34.7)	42 (34.4)
% de patients ayant une cicatrisation des muqueuses	22 (18.2)	55 (45.5)	57 (46.7)
% de patients aptes à arrêter les corticoïdes tout en restant en rémission clinique	7/79 (8.9)	18/70 (25.7)	12/73 (16.4)

3.2. Tolérance

Les données de tolérance de l'infliximab (REMICADE) dans la RCH sont issues des deux études ACT1 et ACT2. Les patients ont été suivis pendant 30 à 54 semaines et ont reçu 7.3 perfusions d'infliximab soit une dose cumulée moyenne de 36.5-73 mg/kg. L'infliximab a été relativement bien toléré et aucun effet indésirable nouveau n'a été identifié. Le profil de tolérance de l'infliximab dans la RCH semble similaire à celui observé dans les autres indications, en particulier la maladie de Crohn. Un cas de tuberculose a été observé chez un patient traité par infliximab 10 mg/kg.

Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez environ 5% des patients traités par infliximab.

3.3. Conclusion

L'efficacité de l'infliximab (REMICADE) 5 mg/kg et 10 mg/kg dans le traitement de la RCH a été démontrée versus placebo chez 728 patients insuffisamment répondeurs ou intolérants aux traitements conventionnels : corticoïdes et/ou azathioprine et/ou 6-mercaptopurine (études ACT 1 et ACT 2).

L'infliximab a été supérieur au placebo sur la proportion de patients ayant une réponse clinique à la semaine 8 (critère principal) : 66.9% avec 5 mg/kg, 65.3% avec 10 mg/kg vs 33.2% avec placebo, $p < 0.001$.

Une différence significative en faveur de l'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires : réponse clinique à la semaine 30, rémission clinique, cicatrisation des muqueuses, sevrage en corticoïdes, hospitalisation et qualité de vie.

On ne dispose que de très peu de données sur l'efficacité de l'infliximab chez les patients sévères.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Le profil de tolérance de l'infliximab dans la RCH a été similaire à celui connu dans les autres indications, en particulier la maladie de Crohn.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du colon. REMICADE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique est modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication (patients ayant une forme modérée à sévère qui ont mal toléré ou mal répondu à un traitement conventionnel), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO⁴, Plan national maladies rares)

Les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément d'information sur l'effet de REMICADE sur le recours à la chirurgie et/ou la mortalité. Toutefois, il est attendu de REMICADE un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients. La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'étant pas assurée, du fait d'une incertitude sur la stabilité de l'effet thérapeutique, d'un doute sur la tolérance à long terme de REMICADE et du fait du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des essais, cet impact devrait être faible.

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

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

REMICADE est un médicament de deuxième intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par une autorisation de mise sur le marché à ce stade de la maladie. La seule alternative thérapeutique est constituée par la colectomie.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'état actuel des données disponibles, la commission de la transparence considère que REMICADE apporte une amélioration du service médical rendu importante de niveau II, chez les patients atteints de rectocolite hémorragique qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

La commission réévaluera REMICADE lorsque les résultats de l'étude du GETAID⁵ dont l'objectif est de comparer l'infliximab à la ciclosporine dans le traitement de la poussée de RCH après échec des corticoïdes seront disponibles.

4 GTNDO : Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003

5 Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁶

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon son libellé d'indication, REMICADE (infliximab) doit être réservé au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Les alternatives à REMICADE chez ces patients sont la ciclosporine et la chirurgie pour les formes graves cortico-résistantes, le méthotrexate (MTX) et la chirurgie pour les formes cortico-dépendantes. Cependant, la ciclosporine et le MTX n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans la RCH.

L'efficacité du MTX n'a pas été démontrée dans la RCH. Une étude sera conduite par le GETAID afin de comparer le MTX au placebo dans les formes cortico-dépendantes de RCH.

La ciclosporine est rapidement efficace chez les malades cortico-résistants mais sa tolérance à long terme est médiocre (néphrotoxicité, risque de tumeur induite) et ne permet pas de la considérer comme un traitement de fond. En pratique, elle n'est utilisée que sur une courte période (3 mois) pour induire la rémission dans l'attente de l'efficacité d'un autre traitement de fond introduit simultanément.

A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'étude ayant comparé l'infliximab à la ciclosporine dans la RCH cortico-résistante. Une étude visant cet objectif est en cours de réalisation par le GETAID.

Le choix entre REMICADE et la colectomie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon..

En effet, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale et réservoir est une intervention chirurgicale lourde qui nécessite 2 ou 3 temps opératoires. La mortalité est faible (inférieure ou égale à 1%) et la morbidité élevée (30-40% : occlusions, sepsis pelvien...). Par ailleurs, elle réduit significativement la fertilité féminine.

REMICADE représente une alternative intéressante dans les formes actives de RCH réfractaires aux traitements conventionnels. Cependant sa tolérance n'a été évaluée qu'à court-terme. On ne connaît pas le profil évolutif à long terme des malades ayant une RCH traités au long cours par REMICADE, notamment sur le plan carcinologique colique.

4.4. Population cible

La prévalence de la RCH est estimée à 1 pour 1000 soit environ 60 000 patients en France.

La population la plus susceptible de tirer bénéfice d'un traitement par REMICADE est difficile à quantifier. Elle est constituée par les patients ayant une RCH et n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Compte tenu des résultats d'une étude de cohorte américaine de 2001⁷ :

- environ 30% des patients ayant une RCH sont traités par corticoïdes,
- un an après la corticothérapie, 49% des patients ont une réponse prolongée, 22 % sont cortico-dépendants et 29% colectomisés,

6 Marteau et al. Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroenterol clin biol* 2004;28 : 955-960.

7 Faubion et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease : a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121 (2) : 255-60.

Et en se basant sur les avis des experts, on peut estimer que 15% des RCH seront traités par REMICADE, soit une population cible de moins de 10 000 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 nouvelle indication et les nouvelles posologies de l'AMM.

La Commission de Transparence souhaite une étude de suivi à long terme, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique et traités par REMICADE. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

- Les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, antécédents, profil clinique (fréquence et sévérité des poussées, étendue des lésions, niveau d'activité au score de Mayo, existence de dysplasie, complication infectieuse...),
- Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés,
- Le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long termes y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (coloproctectomie totale).,
- La tolérance à long terme de cette spécialité.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.