

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 mars 2013

REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 (CIP : 34009 5620701 5)

Laboratoire MSD France

DCI	Infliximab
Code ATC (2012)	L04AB02 (infliximab)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

SMR	Le SMR est important chez les enfants n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel.
ASMR	<i>Considérant d'une part la rareté de la maladie et ses formes plus grave chez l'enfant que chez l'adulte et, d'autre part, les résultats cliniques obtenus avec REMICADE semblables chez l'enfant et l'adulte sur des critères cliniques dans la RCH,</i> <i>la Commission de la transparence attribue à REMICADE une ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie de prise en charge des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de RCH active sévère, 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.</i>
Place dans la stratégie thérapeutique	REMICADE est une solution de deuxième ligne dans la RCH pédiatrique, en cas d'échec aux traitements de première ligne (6-MP ou AZA) ou lorsque un traitement par corticoïdes est inadéquat (cortico-résistance ; intolérance ; mauvaise observance). REMICADE est la seule alternative à la colectomie dans ces situations d'échec thérapeutique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale 13 août 1999 (procédure centralisée) <u>Date du rectificatif d'AMM concerné</u> : 21 février 2012 (extension d'indication dans la rectocolite hémorragique chez l'enfant)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Classification ATC	2012 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB02 infliximab
--------------------	--

02 CONTEXTE

Evaluation d'une demande de modification des conditions d'inscription aux Collectivités de la spécialité REMICADE suite à l'extension de ses indications thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent en gastro-entérologie. Désormais, REMICADE est indiqué dans la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans ; cette spécialité était déjà indiquée dans la maladie de Crohn active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, la RCH active modérée à sévère et la maladie de Crohn active modérée à sévère ou fistulisée chez l'adulte.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication faisant l'objet de la demande

« **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.** »

Indications non concernées par cette évaluation

En gastro-entérologie :

Maladie de Crohn chez l'adulte

« REMICADE est indiqué dans :

- le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, 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,

- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive). »

Maladie de Crohn chez l'enfant :

« REMICADE est indiqué dans le 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. REMICADE a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. »

Rectocolite hémorragique chez l'adulte :

« REMICADE est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère 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. »

En rhumatologie

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 adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), 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 DMARDs.

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 active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. »

Rhumatisme psoriasique :

« REMICADE est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs 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.

Il a été démontré que REMICADE 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. »

En dermatologie

Psoriasis :

« REMICADE est indiqué dans le 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. »

04 POSOLOGIE

Rectocolite hémorragique (6 à 17 ans) :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, 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 ne permettent pas de continuer le traitement par infliximab chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 8 premières semaines de traitement

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire du rectum et du gros intestin (côlon). Elle se manifeste par une diarrhée accompagnée de sang et, le plus souvent, de douleurs abdominales intenses. De la fièvre et une perte de poids peuvent y être associées.

La RCH évolue de manière imprévisible, généralement par poussées entrecoupées de périodes sans symptômes. Sa cause est inconnue.

Les personnes atteintes de RCH sévère ont un risque plus élevé que la population générale de développer un cancer du côlon.

Les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique de la RCH chez l'enfant sont d'induire et de maintenir une rémission clinique et d'améliorer la qualité de vie (notamment maintenir la scolarisation).

Il n'y a pas de traitement curatif de la RCH ; chez l'enfant et l'adolescent plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de calmer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de diminuer la fréquence des rechutes. Il s'agit des 5-ASA réservés aux formes légères à modérées, des corticoïdes, des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine), de l'infliximab dans les formes actives sévères et de la ciclosporine (hors AMM).

REMICADE est le premier anti-TNF ayant cette indication chez l'enfant et l'adolescent.

Le traitement de dernier recours est chirurgical.

¹ Information sur la rectocolite hémorragique du site orphanet : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RectocoliteHemorragique-FRfrPub34v01.pdf>

² Recommandation de la société française de gastro-entérologie : http://www.snfge.org/02-Connaitre-maladie/0D-colon/fag/colon_rch.htm

³ Turner D, Travis SP, Griffiths AM et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Am J Gastroenterol. 2011;106:574-588.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre anti-TNF n'a l'AMM dans le traitement de la RCH active, sévère, de l'enfant et de l'adolescent (6 à 17 ans) n'ayant pas suffisamment répondu à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes, la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lequel ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Les corticoïdes sont utilisés à forte dose induisant un risque de ralentissement de la croissance, prise de poids, atteintes osseuses, trouble psychique. Leur observance est faible surtout chez l'adolescent.

La ciclosporine (NEORAL et SANDIMMUN) est utilisée hors AMM dans les formes sévères de RCH de l'enfant. Elle est citée dans les recommandations européennes ECCO/ESPGHAN de 2012 : « la ciclosporine ou le tacrolimus peuvent être instaurés lors d'un épisode de colite aigue grave et doivent être interrompus au bout de 4 mois et remplacés par les thiopurines ».

06.2 Autres technologies de santé

Un traitement chirurgical est indiqué dans les formes sévères de RCH après échec du traitement médicamenteux, dans les formes chroniques invalidantes ou en cas de complications graves (hémorragie importante, perforation, mégacôlon toxique, cancer...).

Environ un tiers des personnes atteintes de RCH a recours à une intervention chirurgicale. La chirurgie permet de supprimer la totalité des lésions (colo-proctectomie) ou la quasi totalité des lésions (colectomie subtotale ou totale) ce qui permet de soulager le malade des symptômes de la maladie, au prix d'une ablation digestive importante et invalidante.

► Conclusion

Aucun autre anti-TNF n'a l'AMM dans la RCH de l'enfant et de l'adolescent (6 à 17 ans).

La ciclosporine est utilisée (hors AMM) dans les formes sévères de RCH de l'enfant sur une courte période. La chirurgie semble être la seule alternative à l'infliximab dans la population visée à savoir les patients n'ayant pas suffisamment répondu à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes, la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lequel ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Dans la plupart des pays européens, REMICADE est remboursé dans le cadre de son AMM dans 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.

RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE PEDIATRIQUE		
Pays	Statut remboursement	Périmètre de l'indication remboursable
Allemagne	Remboursé	Pas de restriction
Autriche	remboursé	Pas de restriction
Belgique	Dossier soumis en mai 2012 - en attente de la décision	
Danemark	remboursé	Pas de restriction
Espagne	Dossier soumis en mai 2012 - en attente de la décision	
Finlande	remboursé	Pas de restriction
Grande-Bretagne	Dossier soumis en septembre 2012 - en attente de la décision	
Grèce	remboursé	Pas de restriction
Hongrie		
Italie	Dossier soumis – remboursement attendu Q2 2013	
Latvie	Non remboursé	
Lituanie	remboursé	Pas de restriction
Luxembourg	remboursé	Pas de restriction
Norvège	remboursé	Pas de restriction
Pays-Bas	remboursé	Pas de restriction
Pologne	Non remboursé	
Portugal	remboursé	Pas de restriction
République Tchèque	remboursé	Pas de restriction
Roumanie	En attente de la mise à jour du protocole de prescription de l'infliximab avec la nouvelle indication	
Slovaquie	remboursé	Pas de restriction
Suède :	remboursé	Pas de restriction
Suisse	Officiellement pas de remboursement mais traitement pris en charge par la plupart des assurances de santé.	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DE REMICADE EN GASTRO-ENTEROLOGIE

REMICADE (infliximab) a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence le 18 juillet 2007 dans la RCH active modérée à sévère de l'adulte (SMR important, ASMR II).

A titre indicatif, lors de l'évaluation de REMICADE dans la maladie de Crohn pédiatrique le 04 mars 2009, un SMR important et une ASMR II dans la stratégie de prise en charge lui ont été attribués par la Commission.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'infliximab (REMICADE) dans le traitement de la RCH active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans repose sur une étude clinique non comparative de phase III (C0168T72)⁴ ayant inclus 60 patients. Cette méthodologie a des limites mais a été retenue pour des raisons éthiques (en l'absence d'alternative médicamenteuse validée et la comparaison au placebo n'ayant pas été considérée comme acceptable à ce stade de la maladie).

⁴ Hyams J et al. induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol.2012;10(4):391-399.

Etude C0168T72	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab en traitement d'induction et d'entretien de la RCH chez l'enfant et l'adolescent (6 à 17 ans)
Méthode	Etude multicentrique ouverte, randomisée (pour le traitement d'entretien uniquement)
Critères d'inclusion	Patients âgés de 6 à 17 ans ayant une RCH active modérée à sévère (score Mayo ⁵ compris entre 6 et 12 points) diagnostiquée depuis au moins 2 semaines, ayant eu un échec, une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement par immunomodulateurs (6-MP ou AZA), corticoïdes et/ou 5-ASA
Parmi les critères de non inclusion	- colite extensive sévère, particulièrement si une colectomie devait être réalisée prochainement ; - utilisation de laxatifs, traitement par infliximab ou autres anti-TNF
Déroulement de l'étude	L'étude a comporté deux phases : - une phase d'induction au cours de laquelle tous les patients ont reçu 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. - une phase d'entretien comparant deux schémas d'administration de l'infliximab. Durant cette phase, les patients répondeurs à la semaine 8, ont été randomisés pour recevoir en traitement d'entretien 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines (suivi de 46 semaines), ou 5 mg/kg d'infliximab toutes les 12 semaines (suivi de 42 semaines). En cas de perte de réponse au cours du traitement d'entretien, le passage à une dose plus élevée (10 mg/kg) et/ou à un intervalle de dose plus court (toutes les 8 semaines) était autorisé. Les patients non répondeurs à la semaine 8 n'ont pas reçu de traitement d'entretien mais ont été suivis pour la tolérance jusqu'à la fin de l'étude (54 semaines).
Traitements concomitants	Les traitements concomitants par immunomodulateurs et corticoïdes étaient autorisés pendant l'étude. Ils devaient être pris à une dose stable avant la sélection et pouvaient être modulés au cours de l'étude selon le jugement de l'investigateur. Les autres traitements de la RCH pris avant la sélection devaient être maintenus à une dose stable.
Critère de jugement principal	Proportion de patients répondeurs à la semaine 8, définie par : - une réduction du score Mayo d'au moins 30% et d'au moins 3 points par rapport à l'inclusion et, - une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.
Parmi les critères de jugement secondaires d'efficacité	- rémission clinique à la 8ème semaine évaluée par le score Mayo et le PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index)⁶ - cicatrisation endoscopique à S8 - maintien de la rémission clinique évaluée par le PUCAI à S54 - recours aux corticoïdes

Résultats :

L'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter (ITT).

➤ Caractéristiques des patients inclus dans la phase d'induction :

Les 60 patients inclus avaient en moyenne 13,4±3,10 ans (15 patients avaient moins de 12 ans et 45 un âge supérieur ou égal à 12 ans), le score Mayo médian était de 8 (*la proportion de patients ayant une forme sévère est faible*). Les patients recevaient à l'inclusion des traitements concomitants dont 53% des immunomodulateurs, 62% des corticoïdes et 53% des aminosalicylés.

⁵ 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 : 6-10 points, Activité sévère : 11-12 points

⁶ Le Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) permet de caractériser la sévérité de la rectocolite hémorragique en évaluant la pathologie sur divers critères : douleur abdominale, saignement rectal, consistance des selles, fréquence des selles par jour, occurrence de selles nocturnes (ayant causé un réveil), niveau d'activité. Chaque critère présente 3 ou 4 niveaux de sévérités cotant pour 0, 5, 10, 15, 20 ou 30 points (0 étant la normalité et 10, 15 ou 30 la sévérité maximale). Au total le score PUCAI est noté sur 85 points.

➤ Résultats sur le critère principal – réponse clinique :

A la semaine 8, la proportion de patients ayant une réponse clinique a été de 73,3% ; IC95% [62,1-84,5] soit 44 patients sur 60.

Remarque :

La quantité d'effet observée dans la population pédiatrique (73,3%) est du même ordre que celle qui avait été observée chez l'adulte dans les études ACT 1 et ACT 2⁷ réalisées versus placebo (même critère principal), la proportion de patients qui avait eu une réponse clinique à la semaine 8 avec l'infliximab 5 mg/kg avait été de 66,9%*.

➤ Résultats sur certains critères secondaires :

❖ Rémission clinique

À la semaine 8, la proportion de patients en rémission clinique définie par :

- un score Mayo ≤ 2 points et aucun sous-score >1 a été de 24/60 (40%) ;
- un score PUCAI < 10 a été de 33,3% (17/51) ; ce score n'était disponible que pour 51 patients.

❖ Cicatrisation endoscopique

À la semaine 8, la proportion de patients ayant une cicatrisation endoscopique a été de 68,3% (41/60).

❖ Recours aux corticoïdes

Une réduction médiane de la dose de corticoïdes de -0,43 mg/kg/j a été observée à S8 chez les patients randomisés qui recevaient un traitement par corticoïdes à l'inclusion.

➤ Données issues de la phase d'entretien de l'étude :

A la semaine 8, 45 patients** (considérés comme répondeurs suite à une analyse de sensibilité prenant en compte notamment le dernier score Mayo disponible pour les patients avec des données manquantes) ont été randomisés pour recevoir en traitement d'entretien l'infliximab toutes les 8 semaines (n =22) ou toutes les 12 semaines (n =23).

Les caractéristiques des patients randomisés ont été comparables dans les deux groupes. L'âge moyen était de $14 \pm 3,09$ ans, le poids moyen de $52,18 \pm 17,38$ kg et l'ancienneté moyenne de la maladie de $1,88 \pm 1,79$ ans. Tous les patients recevaient un traitement concomitant à l'inclusion : corticoïdes dans 68,9% des cas (voies parentérale, orale ou rectale), immunomodulateurs dans 53,3% des cas et un aminosalicylé dans 48,9% des cas.

Les patients non randomisés pour recevoir le traitement d'entretien car non répondeurs à S8, étaient plus jeunes et avaient un poids plus faible que ceux qui ont été randomisés (âge médian : 12 ans vs 15 ans pour les randomisés, poids médian de 40,80 kg vs 51,20 kg).

A 1 an (54 semaines), 30 des 60 patients inclus ont complété l'étude. Les causes d'arrêt de traitement les plus fréquentes étaient l'événement indésirable (21,7%) et l'efficacité insuffisante (18,3%).

La proportion de patients en rémission clinique évaluée par le PUCAI chez les patients pour lesquels ce score était disponible a été, à 54 semaines, de 12/43 soit 27,9% (8/21 dans le groupe toutes les 8 semaines versus 4/22 dans le groupe toutes les 12 semaines, p=NS).

La réduction médiane de la dose de corticoïdes à 54 semaines a été de -0,19 mg/kg/j (-0,39 dans le groupe toutes les 8 semaines versus +0,01 dans le groupe toutes les 12 semaines).

⁷ Ces 2 études contrôlées versus placebo, randomisées, double aveugle, ont inclus chacune 364 patients adultes ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (corticoïdes et/ou azathioprine et/ou 6-mercaptopurine.

* vs 33,2% avec placebo, p<0,001 (données groupées des 2 études)

** au lieu des 44 considérés comme répondeurs dans l'analyse principale

09.2 Tolérance/Effets indésirables

La tolérance de l'infliximab (REMICADE) dans la RCH pédiatrique a été évaluée chez les 60 patients de l'étude C0168T72.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 70% à 8 semaines et 95% à 54 semaines.

Les EI les plus fréquents ont été les affections respiratoires (28,3% à 8 semaines et 46,7% à 54 semaines) et les affections gastro-intestinales (25% à 8 semaines et 60% à 54 semaines).

La proportion d'arrêts de traitement a été importante : 50% dont 21,7% pour EI et 18,3% pour efficacité non satisfaisante (10% autre cause).

Des EI graves ont été rapportés chez 14 patients (20 cas dont 6 liés à l'infliximab : neutropénie, infection, cellulite infectieuse, infection urinaire et anémie).

Les réactions à la perfusion ont concerné 8 patients (13,3%) et ont été considérées d'intensité légère à modérée. Des infections ont été rapportées chez 31 patients (51,7%). La colectomie a concerné 5 patients dont 2 qui n'ont pas été randomisés à S8. Aucun cas de cancer ni de décès n'a été recensé au cours de cette étude.

Au total, aucun effet indésirable non précédemment connu n'a été rapporté avec l'infliximab dans cette population pédiatrique.

Le laboratoire a aussi fait état de données en vie réelle issues d'un registre « Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Registry » nord-américain (Canada et Etats-Unis) de suivi de 332 patients de moins de 16 ans atteints de RCH (durée médiane du suivi au moment de l'analyse de 30 mois, suivi en cours). Sur les 332 patients du registre, 52 ont été traités par l'infliximab. Ces patients avaient en moyenne $12,2 \pm 2,7$ ans au moment du diagnostic de la RCH et $13,3 \pm 2,6$ ans lors de la 1^{ère} administration de l'infliximab et 80% d'entre eux avaient une RCH modérée à sévère au diagnostic. Trois mois après le diagnostic, 90% des patients étaient traités par corticoides, 42% par immunomodulateurs et 74% par 5-ASA. Aucune infection opportuniste grave, cancer ou décès n'a été rapporté entre 2002 et 2008 chez les patients traités par l'infliximab inclus dans le registre.

09.3 Résumé & discussion

Dans la rectocolite hémorragique (RCH) active sévère des enfants et adolescents âgés de 6 ans à 17 ans ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels REMICADE (infliximab) a été évaluée dans une étude non comparative (C0168T72).

Dans cette étude réalisée chez 60 patients (âge moyen de 13,4±3,10 ans) l'infliximab a été administré en traitement d'induction à la posologie de 5 mg/kg répétée 3 fois à 0, 2 et 6 semaines. Les répondeurs ont été randomisés en deux groupes de traitement d'entretien : administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines.

La réponse clinique avait été définie par une réduction du score Mayo⁵ d'au moins 30% et d'au moins 3 points par rapport à l'inclusion et une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal compris entre 0 et 1.

A la 8^{ème} semaine soit à la fin de la période d'induction

- La proportion de patients ayant eu une réponse clinique (critère principal) a été de 73,3% ; IC95% [62,1 - 84,5]. La quantité d'effet dans cette population pédiatrique est comparable (sous réserve du caractère ouvert de l'étude) à celle observée chez l'adulte (études ACT1 et 2).
- La proportion de patients en rémission clinique définie par un score Mayo ≤ 2 points et aucun sous-score >1 a été de 24/60 (40%) et de 33,3% (17/51) en retenant une définition basée sur un score PUCAI⁶ < 10 ;
- La proportion de patients ayant eu une cicatrisation des muqueuses a été 68,3%
- La dose de corticoïdes a été réduite en médiane de -0,43 mg/kg/j).
- Après la randomisation à la 8^{ème} semaine, les patients inclus dans le groupe traité toutes les 12 semaines ont présenté plus d'événements indésirables gastro-intestinaux à la semaine 54 que les patients inclus dans le groupe traité toutes les 8 semaines : respectivement 69.6% versus 54.5%. De plus l'efficacité du traitement a été deux fois supérieure dans le groupe toutes les 8 semaines d'où le choix de cette fréquence d'administration pour la phase d'entretien.

A 54 semaines, 95% des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI), les plus fréquents étant les affections respiratoires (46,7%) et gastro-intestinales (60%). Les arrêts de traitement [EI (21,7%), efficacité non satisfaisante (18,3%), autre cause (10%)] ont concernés 50% des patients.

Aucun effet indésirable non précédemment connu n'a été rapporté avec l'infliximab dans cette population pédiatrique.

09.4 Programme d'études

Études en cours :

Une extension d'indication « en prévention de la récurrence post-opératoire dans la maladie de Crohn » est prévue en 2015 sur la base de l'étude PREVENT en cours.

PGR :

Dans le cadre de cette nouvelle indication pédiatrique, l'EMA a demandé que le registre international DEVELOP institué en 2007 et qui prévoit un suivi à au moins 20 ans des données de tolérance de 2730 enfants atteints de MICI (maladie de Crohn et de RCH) soit étendu aux enfants âgés de plus de 6 ans atteints de RCH et traités par l'infliximab.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de traitement disposant d'une AMM dans le traitement des RCH actives sévères en pédiatrie après échec d'un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), REMICADE représente une alternative thérapeutique médicamenteuse dans la prise en charge de ces patients.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► La rectocolite hémorragique (RCH), qui appartient aux MICI, est une maladie inflammatoire atteignant en partie ou en totalité la muqueuse du côlon, et le plus souvent également celle du rectum, évoluant par poussées entrecoupées de rémissions. 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 notamment, avec un risque 2 fois plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.

La prise en charge de la rectocolite hémorragique pédiatrique est difficile du fait sa rareté, d'un diagnostic difficile à réaliser et de manifestations chez l'enfant et l'adolescent qui diffèrent de celles de l'adulte par des formes potentiellement plus agressives.

► REMICADE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► 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 qui peut entraîner des complications ayant un impact sur le développement de l'enfant et sur sa qualité de vie.

► REMICADE est un médicament de deuxième intention après échec des traitements conventionnels.

► Intérêt de santé publique :

La rectocolite hémorragique pédiatrique concerne peu de patients mais représente une maladie grave, pouvant avoir un impact physique et psychique important au sein de cette population.

Le fardeau de Santé Publique représenté par la RCH est considéré comme modéré. Celui de la RCH pédiatrique est faible compte-tenu du nombre restreint d'enfants concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la RCH est un besoin de Santé Publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan national maladie rare).

Les données cliniques disponibles issues d'une seule étude non comparative, mettent en évidence une diminution des manifestations cliniques (diminution du score MAYO) sans apporter d'élément concernant l'impact de REMICADE sur le recours à la chirurgie et/ou sur la mortalité et sans démonstration d'effet à long terme sur une baisse de la consommation en corticoïde. Ainsi l'impact populationnel de REMICADE dans la RCH pédiatrique en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'est pas quantifiable.

Le registre DEVELOP (recensant les enfants atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique) devrait apporter des éléments de réponses aux questions posées.

De nombreuses questions restent en suspens sur l'utilisation de REMICADE dans la RCH

Au vu des données disponibles sur l'utilisation de REMICADE dans la RCH de l'enfant et de l'adolescent (6 à 17 ans) des questions se posent quant à la stabilité de l'effet thérapeutique et la tolérance de REMICADE à long terme dans cette indication.

Un doute persiste sur l'efficacité de REMICADE chez les sujets les plus jeunes et de plus faible poids.

Il est donc difficile d'affirmer que la spécialité REMICADE soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique.

En conséquence, et du fait très petit nombre d'enfant atteints de RCH, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique dans cette indication.

► Dans ce contexte malgré une efficacité du REMICADE sur un score clinique montrée dans une seule étude de cohorte prospective et le manque de recul et de données montrant la diminution de l'utilisation des corticoïdes à long terme, la Commission considère que, dans le cadre de cette maladie rare de l'enfant difficile à diagnostiquer, le service médical rendu par REMICADE est important dans le 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant d'une part la rareté de la maladie et ses formes plus graves chez l'enfant que chez l'adulte et, d'autre part, les résultats cliniques obtenus avec REMICADE semblables chez l'enfant et l'adulte sur des critères cliniques dans la RCH, la Commission de la transparence attribue à REMICADE une ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie de prise en charge des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de RCH active sévère, 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.

011.3 Population cible

Compte tenu de son libellé d'indication AMM, la population cible de REMICADE dans sa nouvelle indication pédiatrique est constituée par les patients âgés de 6 à 17 ans atteints de forme de RCH active sévère qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

La rectocolite hémorragique de l'enfant est une maladie rare dont l'épidémiologie n'est pas bien connue en particulier sa prévalence.

Son incidence a été estimée à partir du registre EPIMAD (registre des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif) à environ 0,8/100 000 en population pédiatrique⁸ ce qui, extrapolé à la population française âgée de 6 à 17 ans au 1^{er} janvier 2012, représenterait environ 76 nouveaux cas par an.

En l'absence de données épidémiologiques précises, la part des formes actives, sévères en échec des corticoïdes et des immunomodulateurs qui relèvent d'un traitement par l'infliximab est difficile à évaluer mais peut être approchée en se basant sur l'avis des experts.

La part d'enfants atteints de RCH résistants au traitement de première ligne est estimée entre 25 et 30% (15% chez l'adulte); de plus 10 à 15% des enfants atteints de RCH vont être diagnostiqués à un stade avancé et nécessiteront un traitement par REMICADE. On peut donc estimer que la population pédiatrique représenterait **38 nouveaux patients par an**.

La prévalence pourrait être approchée à partir des données de prévalence chez l'adulte (63 500 patients), selon les avis de certains experts, la prévalence de la RCH chez l'enfant et l'adolescent représenterait environ 2-4% de celle de l'adulte (soit 1250 à 2 500). Sachant que 30% des RCH sont résistantes au traitement de première ligne, la population cible de REMICADE dans la RCH pédiatrique chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans serait, au maximum, comprise entre **375 et 750 patients**.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission considère que comme pour les autres indications, le conditionnement du REMICADE en flacons de 100mg n'est pas adapté conduisant à jeter du médicament non utilisé. Ceci est d'autant plus valable pour la population pédiatrique où l'éventail de poids est très variable, il paraît nécessaire d'avoir une gamme de présentation de REMICADE plus étendue.

► Recommandations de la commission de la transparence

La Commission souhaiterait avoir des données sur:

- Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux (notamment corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés,
- La fréquence des arrêts de traitement et leur motif.
- Le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long terme y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (colectomie, résection du grêle...),

Ces données peuvent être recueillies par le registre DEVELOP.

⁸ Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41:49-55.