



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 JUIN 2021

infliximab
REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans 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.

01 CONTEXTE

Cet avis porte sur les résultats finaux de l'étude post-inscription de la spécialité REMICADE (infliximab) dans la rectocolite hémorragique (RCH) 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.

Dans son avis du 18 juillet 2007¹, la Commission de la Transparence a octroyé un service médical rendu important à REMICADE (infliximab) dans cette indication, et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II). La Commission de la Transparence a souhaité disposer de données documentant en situation réelle de traitement, les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation, le maintien du bénéfice à moyen et long terme et la tolérance à long terme de l'infliximab dans le traitement de la RCH.

Cette demande a été réitérée lors de la réévaluation de REMICADE (infliximab) à la demande de la Commission dans son avis du 7 mai 2014².

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux du registre OPUS (NCT00705484). Ce registre a été mis en place dans le cadre des engagements pris lors de l'octroi de l'AMM par l'EMA le 28 février 2006 dans cette extension d'indication. Cette étude qui s'est déroulée entre 2007 et 2016 a fait l'objet d'un rapport validé par l'EMA en octobre 2017. Les objectifs de cette étude observationnelle étaient de documenter en situation de 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 en particulier 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 terme 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.

02 INDICATIONS

Indication faisant l'objet de cet avis :

La spécialité REMICADE (infliximab) est indiquée 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.

Indications non concernées par cette évaluation

En gastro-entérologie :

Maladie de Crohn chez l'adulte

« REMICADE (infliximab) 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,

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence REMICADE du 18 juillet 2007.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4627_remicade.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence REMICADE du 7 mai 2014.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13109_REMICADE_PIS_REEVAL_RCH_Avis2_CT13109.pdf

- 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'enfant et l'adolescent

« 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. »

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 (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. »

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 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.

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. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de REMICADE (infliximab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique pour 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.

Parmi ces comparateurs, on peut distinguer (cf. tableau ci-après) :

- Médicaments indiqués pour le traitement de la RCH chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel comprenant un corticoïde et un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué (2^{ème} ligne) :
 - un anti-TNF α administré par voie IV : infliximab (biosimilaires de REMICADE),
 - trois anti-TNF α administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), golimumab (SIMPONI) et infliximab (REMSIMA)
- Médicaments indiqués pour le traitement de la RCH chez les adultes en cas d'échec du traitement conventionnel et du traitement anti-TNF α (3^{ème} ligne) :
 - un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin administré en IV : védolizumab (ENTYVIO SC et IV),
 - un inhibiteur de la Janus kinase (anti-JAK) administré par voie orale : tofacitinib (XELJANZ)
 - un anti-IL12/23 : ustekinumab (STELARA).

04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identi que	Indication	Date de l’avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti -TNF α par voie sous-cutanée						
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i>	Oui	Traitement de la RCH 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 (6-MP) ou l’azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	03/10/12 (extension d’indication)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	ASMR V dans la prise en charge de la RCH active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).	Oui
Et ses biosimilaires						
REMSIMA SC (infliximab) <i>Celltrion Healthcare</i>	Oui			07/10/2020 (Extension d’indication)	MODERE par voie sous- cutanée dans les indications de l’AMM	ASMR V par rapport à l’infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans l’indication de l’AMM
SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i>	Oui		19/02/2014 (inscription)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	ASMR V dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels.	Oui
Biosimilaires de REMICADE : Anti -TNF α par voie intraveineuse						
REMSIMA (infliximab) <i>Celltrion Healthcare</i>	Oui	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 (6-MP) ou l’azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	21/01/2015 (inscription)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
INFLECTRA (infliximab) <i>Hospira France</i>	Oui		21/01/2015 (inscription)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
FLIXABI (infliximab) <i>Biogen France SAS</i>	Oui		29/06/2016 (inscription)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Oui
ZESSLY (infliximab) <i>Sandoz SAS</i>	Oui		05/12/2018 (inscription)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement	En tant que médicament biosimilaire, ZESSLY n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Oui
Anti-intégrine						

ENTYVIO (vedolizumab) Takeda France SAS	Non	Traitement de la RCH modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha)	07/01/2015 (inscription) 18/03/2020 (réévaluation)	IMPORTANT en 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne de traitement	07/01/2015 : ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα 18/03/2020 : ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2 ^{ème} ligne (patients ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNFα).	Oui
Inhibiteurs des Janus kinase						
XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique	20/03/2019 (inscription)	IMPORTANT en 3 ^{ème} ligne de traitement	ASMR IV chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) du traitement conventionnel et des anti-TNFα.	Oui
Anti-IL12/23						
STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab.	22/07/2020 (inscription)	IMPORTANT en 3 ^{ème} ligne de traitement	ASMR V dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte, en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab.	Non

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans la RCH, la chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de REMICADE (infliximab) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Données précédemment évaluées (avis du 18 juillet 2007 et du 7 mai 2014)

Dans son avis d'inscription du 18 juillet 2007, l'efficacité de l'infliximab (REMICADE) 5 mg/kg et 10 mg/kg dans le traitement de la RCH a été démontrée dans 2 études (ACT 1 et ACT 2) versus placebo chez 728 patients insuffisamment répondeurs ou intolérants aux traitements conventionnels : corticoïdes et/ou azathioprine et/ou 6-mercaptopurine. L'infliximab a été supérieur au placebo sur le critère principal, c'est-à-dire la proportion de patients ayant une réponse clinique à la semaine 8 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 : 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. La Commission a indiqué ne disposer que de très peu de données sur l'efficacité de l'infliximab chez les patients sévères. Aucun nouvel effet indésirable n'avait 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.

Dans l'avis de réévaluation du 7 mai 2014 faite à la demande de la Commission, l'analyse des nouvelles données disponibles depuis l'évaluation de 2007 a confirmé l'efficacité et le profil de tolérance de l'infliximab dans le traitement de la RCH de l'adulte ne remettant pas en cause les conclusions précédentes. Néanmoins, la Commission indiquait que les données intermédiaires présentées issues du registre OPUS étaient limitées et n'apportaient que des données de tolérance avec une durée médiane de suivi de 18 mois. Il importait donc que le recueil de données d'efficacité soit réalisé conformément au protocole afin de répondre de manière satisfaisante à sa demande (formulée dans son avis de 2007) de disposer de données documentant dans la pratique les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation, le maintien du bénéfice à moyen et long terme et la tolérance à long terme de l'infliximab dans le traitement de la RCH.

05.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

05.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de REMICADE (infliximab) (version 19.2 du 3 juillet 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infection/sepsis grave - Infection secondaire à l'administration d'un vaccin par le bacille Calmette-Guérin (BCG) et agranulocytose chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> à REMICADE - Atteintes démyélinisantes - Cancers
Risques importants potentiels	- Carcinome/dysplasie colique (rectocolite hémorragique en population pédiatrique)
Informations manquantes	- Sans objet

A noter que des modifications ont été apportées depuis la version 13.1 du PGR suite à une mise à jour du *Guideline on good pharmacovigilance practices [GVP]*, Module 5, révision 2 de l'EMA :

Les risques suivants ont été réunis sous une seule désignation à la demande du Comité d'Evaluation des Risques de Pharmacovigilance (PRAC) :

- les risques « Lymphomes (à l'exclusion du Lymphome hépatosplénique à cellule T) », « Lymphome hépatosplénique à cellule T », « Cancers pédiatriques », « Leucémies », « Mélanome », « Carcinome à cellules de Merkel » et « Cancer du col de l'utérus » ont été réunis sous la désignation « Cancers ». Ce risque est donc reclassé d'anciennement important potentiel à important identifié. [EMA/CHMP/PRAC/813175/2018]
- les risques importants identifiés « Infection/Sepsis grave (à l'exclusion des infections opportunistes et de la Tuberculose) », « Infections opportunistes », « Tuberculose » et « Réactivation de l'hépatite B » ont été réunis et renommés « Infection/Sepsis grave ». [EMA/CHMP/PRAC/813175/2018].

Les risques ou informations manquantes suivants ont été retirés :

Risques importants identifiés retirés	- Atteintes hépto-biliaires - Sarcoïdose/Réaction de type sarcoïdique - Réactions graves liées à la perfusion lors d'un schéma de réinduction après une poussée de maladie - Réaction d'hypersensibilité aiguë (incluant le choc anaphylactique) - Maladie sérique (hypersensibilité retardée) - Réactions hématologiques - Lupus érythémateux disséminé / Syndrome de type lupique - Abscesses intestinal ou périanal - Insuffisance cardiaque congestive
Risques importants potentiels retirés	- Carcinome du colon/dysplasie colique - Réactions liées à des perfusions raccourcies - Exposition au cours de la grossesse - Cancers cutanés (à l'exclusion du mélanome et du carcinome à cellules de Merkel)
Informations manquantes retirées	- Prises médicamenteuses au cours de la période d'allaitement - Tolérance chez les très jeunes enfants (< 6 ans) - Tolérance à long terme chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique ou psoriasis - Tolérance à long terme dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse en pédiatrie - Tolérance à long terme chez les enfants

05.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 24 août 2016 au 23 août 2019.

Au cours de cette période, un total de 883 424 patients a été exposé à REMICADE (infliximab) (nouveaux patients et patients en traitement d'entretien compris). Entre le lancement commercial du médicament le 24 août 1998 et la fin de la période couverte par le présent PBRER (23 août 2019), 3 021 296 patients avaient été exposés à REMICADE (infliximab) dans le monde, soit environ 7 426 266 patients – années.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

05.5 Données de tolérance issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 31 janvier 2019, concernant les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement »
- « 4.8 Effets indésirables ».

Les principales modifications ont été les suivantes :

- ajout de l'événement indésirable « onychomycose » à la liste des infections et infestations classées comme « peu fréquent »
- ajout de l'événement indésirable de fréquence indéterminée « sarcome de Kaposi » à la liste des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)
- ajout de l'événement indésirable de fréquence indéterminée « accidents vasculaires cérébraux en association temporelle étroite avec les perfusions » à la liste des affections du système nerveux
- ajout des événements indésirables de fréquence rare « dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBAL), pustulose exanthémique aiguë généralisée (PEAG), réactions lichénoïdes » à la liste des affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

05.6 Données issues du registre OPUS

5.6.1 Méthode

Référence	Pané J, Lindsay JO, Teich N et col. Five-year Safety Data From OPUS, a European Observational Safety Registry for Adults With Ulcerative Colitis Treated With Originator Infliximab [Remicade®] or Conventional Therapy. <i>J Crohns Colitis</i> 2019;13(9):1148-1157.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00705484 (étude OPUS : <i>Observational Post-marketing Ulcerative Colitis Study</i>)
Objectif principal de l'étude	Collecter et évaluer des données de sécurité à long terme (jusqu'à 5 ans de suivi) , notamment l'incidence des événements indésirables (EI) et des EI graves avec une attention particulière prêtée pour 9 catégories d'intérêt prédéfinies, chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère traités par REMICADE (infliximab) et de comparer son profil de tolérance à celui d'un traitement standard chez des patients atteints d'une RCH de sévérité comparable. Cette étude avait également pour objectif de comparer le profil de sécurité de REMICADE (infliximab) chez les patients ayant interrompu puis repris le traitement par rapport à ceux ayant poursuivi le traitement sans interruption.
Type de l'étude	Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, observationnelle, en groupes parallèles, multicentrique, européenne, avec un suivi des patients prévu jusqu'à 5 ans.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (date de début de l'étude – dernière visite du dernier patient) : juillet 2007 – octobre 2016. Date de clôture de la base pour l'analyse finale : 20 octobre 2016 Etude conduite dans 151 centres (cabinets de gastro-entérologie de routine et hôpitaux) répartis dans 14 pays d'Europe (Autriche, Belgique, République Tchèque, Danemark, France (11 centres ayant inclus 204 patients) , Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède et Royaume-Uni).
Principaux critères d'inclusion	- patients âgés d'au moins 18 ans, - atteints d'une rectocolite hémorragique modérée à sévère, - pendant les 30 jours précédant l'inclusion : - o instauration ou augmentation de la dose d'un traitement immunosuppresseur en cours : corticoïdes systémique (le budésénone était considéré comme un traitement topique), azathioprine ou méthotrexate (les patients de ce groupe ne devaient pas avoir été antérieurement traités par REMICADE), - ou - o instauration d'un traitement par REMICADE (infliximab) [chez les patients antérieurement traités par REMICADE (infliximab), un délai d'au moins 90 jours devait être respecté entre la dernière injection de REMICADE (infliximab) et la 1^{ère} injection dans le cadre de l'étude] - patient dépisté pour tuberculose active ou latente, conformément aux recommandations locales ou au RCP de REMICADE (infliximab) en vigueur.

Principaux critères de non-inclusion	- femme enceinte ou allaitante, - antécédent de traitement par biothérapie (en dehors de REMICADE), - patients présentant une pathologie susceptible d'interférer, selon l'investigateur, avec le bon déroulement de l'étude, - patients participant à un essai clinique en double aveugle.
Schéma de l'étude	Figure 1 : Effectifs des patients du registre OPUS <pre> graph TD A[Traitement standard 1 180 patients] --> B[Arrêts prématurés (n=408, 34,6%) EI : 27 (2,3%) Perdus de vue : 250 (21,2%) Décision du patient : 72 (6,1%) Raison administrative : 59 (5,0%)] A --> C[Suivi complet (5 ans) n=772 (65,4%)] B --> C D[REMICADE 1 059 patients] --> E[Arrêts prématurés (n=382, 36,1%) EI : 28 (2,6%) Perdus de vue : 169 (16,0%) Décision du patient : 96 (9,1%) Raison administrative : 89 (8,4%)] D --> F[Suivi complet (5 ans) n=677 (63,9%)] E --> F G[REMICADE après traitement standard 296 patients] --> H[Arrêts prématurés (n=75, 25,3%) EI : 6 (2,0%) Perdus de vue : 38 (12,8%) Décision du patient : 16 (5,4%) Raison administrative : 15 (5,1%)] G --> I[Suivi complet (5 ans) n=221 (74,7%)] H --> I </pre>
Traitements étudiés	Population d'analyse Trois groupes de patients ont été définis : - groupe REMICADE (infliximab) : patients naïfs à l'infliximab ou n'ayant pas été exposés à l'infliximab depuis au moins 90 jours avant leur inclusion ; - groupe traitement standard : patient débutant ou nécessitant une augmentation de la dose d'un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (infliximab exclu). - groupe REMICADE (infliximab) après traitement standard : patients devant être traités par un traitement standard et traités ultérieurement, pendant le suivi, par REMICADE (au moins une administration ou plus). En raison de l'analyse prévue, selon que les patients aient interrompu ou non le traitement par REMICADE (infliximab) durant le suivi, les sous-groupes suivants ont été définis : - traitement continu : patients sans intervalle de plus de 90 jours entre deux administrations ou patients n'ayant reçu qu'une administration, - traitement interrompu : patients ayant présenté au moins un intervalle entre deux administrations de plus de 90 jours ou patients antérieurement traités par REMICADE (infliximab) et sans nouvelle administration pendant au moins les 90 jours précédant l'inclusion.
Critère de jugement principal	Incidence de 9 événements indésirables (EI) rapportés par le patient ou le médecin traitant : - infections graves, - réactions liées à la perfusion, - décès, - insuffisances cardiaques congestives (aggravées ou nouvelles) - atteintes neurologiques démyélinisantes centrales et périphériques, - affections hématologiques, - incidence des tumeurs malignes, - affections auto-immunes, - événements hépato-biliaires.
Critères de jugement secondaires	<u>Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires :</u> - incidence des colectomies

	- morbidité associée à la RCH avec notamment évaluation de l'état général, de l'activité de la maladie (score Mayo Partiel³), du nombre et de la durée des hospitalisations liées à la RCH, du score de qualité de vie IBDQ⁴, - autres EI et EI graves regroupés dans une catégorie « autres événements » et ne figurant pas dans la définition du critère principal de jugement.																					
Taille de l'échantillon	Selon l'hypothèse d'une incidence annuelle des 8 catégories* d'événements indésirables d'intérêt variant de 1 pour 1 000 (0,1%) à 25 pour 1 000 (2,5%), l'inclusion de 1 000 patients dans chaque groupe devait permettre de détecter les différences suivantes par rapport au groupe traitement standard avec un seuil de signification bilatéral de 5% et une puissance de 90% (tableau ci-dessous). *: à l'exception des réactions liées à la perfusions, événements indésirables non attendus dans le groupe recevant un traitement standard <table><tr><th>Incidence groupe traitement standard (pour 1 000)</th><th>Rapports susceptibles d'être détectés</th><th>Nombre d'événements pour 1 000 patients : traitement standard vs REMICADE</th></tr><tr><td>1</td><td>15,0</td><td>1 vs 15</td></tr><tr><td>5</td><td>4,6</td><td>5 vs 23</td></tr><tr><td>10</td><td>3,2</td><td>10 vs 32</td></tr><tr><td>15</td><td>2,67</td><td>15 vs 40</td></tr><tr><td>20</td><td>2,35</td><td>20 vs 47</td></tr><tr><td>25</td><td>2,16</td><td>25 vs 54</td></tr></table>	Incidence groupe traitement standard (pour 1 000)	Rapports susceptibles d'être détectés	Nombre d'événements pour 1 000 patients : traitement standard vs REMICADE	1	15,0	1 vs 15	5	4,6	5 vs 23	10	3,2	10 vs 32	15	2,67	15 vs 40	20	2,35	20 vs 47	25	2,16	25 vs 54
Incidence groupe traitement standard (pour 1 000)	Rapports susceptibles d'être détectés	Nombre d'événements pour 1 000 patients : traitement standard vs REMICADE																				
1	15,0	1 vs 15																				
5	4,6	5 vs 23																				
10	3,2	10 vs 32																				
15	2,67	15 vs 40																				
20	2,35	20 vs 47																				
25	2,16	25 vs 54																				
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été faites en intention de traiter. La comparaison principale a été faite entre les groupes REMICADE (infliximab) et traitement standard. Elle a été réalisée pour 8 des 9 catégories d'EI d'intérêt (les réactions liées à la perfusion n'étant pas attendues dans le groupe « traitement standard ») par un modèle à risques proportionnels de Cox après ajustement sur les facteurs pronostiques suivants : sévérité de la maladie (score Mayo partiel), ancienneté de la maladie, traitements concomitants de la rectocolite hémorragique à l'inclusion, antécédents d'hospitalisation pour rectocolite hémorragique, âge, sexe, tabagisme et antécédents de dysplasie du colon. Deux approches statistiques de sélection des co-variables pour l'analyse de chacun des EI ont été faites selon le protocole : - une méthode de sélection pas à pas : prise en compte de l'ensemble des co-variables avec une technique de sélection pas à pas afin de ne retenir uniquement celles répondant aux niveaux d'associations pré spécifiés dans le modèle multivarié final ($p \leq 0,15$). - une modélisation univariée : une co-variable était incluse dans le modèle multivarié final si une association statistiquement significative ($p < 0,10$) était observée par le modèle univarié pour le critère d'évaluation étudié. L'attribution à l'un des groupes de traitement a été prise en compte dans les deux approches. Une analyse secondaire a été faite selon que les patients aient interrompu le traitement par REMICADE (infliximab) ou non tels que définis comme suit : - traitement continu : patients sans intervalle de plus de 90 jours entre deux administrations ou patients n'ayant reçu qu'une administration, - traitement interrompu : patients ayant présenté au moins un intervalle entre deux administrations de plus de 90 jours ou patients antérieurement traités																					

³ Le score Mayo d'activité de la RCH prend en compte : la fréquence des selles (de 0 (normal) à 3), les saignements rectaux (de 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur)), observations à la recto-sigmoïdoscopie (de 0 (normal) à 3 (anomalies sévères)) et l'appréciation globale par le clinicien (de 0 (normal) à 3 (maladie sévère)). Le score total varie de 0 à 12 ; la rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo est ≤ 2 points, l'activité est faible si le score est de 3 à 5 points, modérée si le score est de 6 à 10 points et sévère si le score est de 11 ou 12 points. En cas d'absence d'endoscopie, un score partiel est calculé, de 0 à 9

⁴ Questionnaire spécifique des maladies inflammatoires de l'intestin. Il comporte 32 questions explorant 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). Le score total varie de 32 à 224, un score élevé indiquant une meilleure qualité de vie. Chez les patients en rémission le score est en général supérieur à 170.

par REMICADE (infiximab) et sans nouvelle administration pendant au moins les 90 jours précédant l'inclusion

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial, daté du 4 octobre 2006 a fait l'objet de 3 amendements de portée internationale en date du 15 janvier 2007, du 18 décembre 2007 et du 29 septembre 2009. La principale modification a été l'ajout du suivi et de l'analyse des patients ayant interrompu le traitement par REMICADE (infiximab) (version du 29 septembre 2009).

5.6.2 Résultats

► Effectifs

Un total de 1 059 patients a été inclus dans le groupe REMICADE (infiximab) et 1 180 dans le groupe traitement standard parmi lesquels 296 ont reçu au cours du suivi au moins une dose de REMICADE constituant le groupe REMICADE après traitement standard.

Parmi l'ensemble des patients inclus dans le registre, 790 patients (sur 2 239, soit environ 35,3 %) ont arrêté l'étude prématurément : 408/1 180 patients du groupe traitement standard (34,6 %) en tenant compte des 75/296 patients transférés dans le groupe REMICADE (infiximab) durant le suivi (25,3 %), et 382/1 059 patients du groupe REMICADE (36,1 %). Parmi les 382 patients du groupe REMICADE (infiximab) ayant arrêté prématurément l'étude, 169 (16 %) sont perdus de vue, 96 (9,1 %) n'ont pas voulu continuer l'étude et 28 (2,6 %) l'ont arrêtée à cause d'un événement indésirable. Il y a eu plus de patients perdus de vue dans le groupe traitement standard que dans le groupe REMICADE (infiximab) : 21,2 % dans le groupe traitement standard vs 16,0 % et 12,8 % dans les groupes REMICADE et REMICADE après traitement standard.

La durée médiane de suivi des patients du groupe REMICADE (infiximab) a été plus longue que celle du groupe traitement standard (59,4 mois vs 50,6 mois). Dans le groupe traitement standard, environ 17 % (198/1 180) des patients ont été suivis pendant moins de 6 mois. L'exposition médiane au traitement par REMICADE (infiximab) a été de 19,8 mois dans le groupe REMICADE et de 15,9 mois dans le groupe REMICADE (infiximab) après traitement standard. (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Effectifs des patients et durée du suivi (étude OPUS)

n (%)	Traitement standard (N=1 180)	REMICADE (N=1 059)	REMICADE après traitement standard (N=296)
Patients inclus	1 180 (100,0)	1 059 (100,0)	296 (100,0)
Patients ayant terminé l'étude (5 ans)	772 (65,4)	677 (63,9)	221 (74,7)
Patients ayant arrêté l'étude	408 (34,6)	382 (36,1)	75 (25,3)
Événement indésirable	27 (2,3)	28 (2,6)	6 (2,0)
Perdu de vue	250 (21,2)	169 (16,0)	38 (12,8)
Décision du patient	72 (6,1)	96 (9,1)	16 (5,4)
Raison administrative	59 (5,0)	89 (8,4)	15 (5,1)
Durée du suivi (mois)			
Moyenne (ET)	39,5 (24,71)	49,1 (19,25)	42,0 (18,46)
Médiane	50,6	59,4	49,8
Répartition			
< 6 mois	198 (16,8)	42 (4,0)	16 (5,4)
6 à < 12 mois	82 (6,9)	47 (4,4)	14 (4,7)
12 à < 18 mois	63 (5,3)	44 (4,2)	14 (4,7)
18 à < 24 mois	50 (4,2)	41 (3,9)	17 (5,7)
24 à < 30 mois	50 (4,2)	44 (4,2)	24 (8,1)
30 à < 36 mois	43 (3,6)	34 (3,2)	17 (5,7)
36 à < 42 mois	43 (3,6)	34 (3,2)	19 (6,4)
42 à < 48 mois	39 (3,3)	36 (3,4)	16 (5,4)
48 à < 54 mois	48 (4,1)	33 (3,1)	42 (14,2)
54 à < 60 mois	166 (14,1)	260 (24,6)	89 (30,1)
≥ 60 mois	398 (33,7)	444 (41,9)	28 (9,5)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients ont été similaires entre les trois groupes de traitement en termes d'âge (environ 40 ans), de sexe, de tabagisme et d'ancienneté de la RCH (médiane de 7,6 ans dans le groupe REMICADE et 7,7 ans dans le groupe de traitement standard).

Les patients du groupe REMICADE (infliximab) et REMICADE après traitement standard avaient des scores Mayo partiels plus élevés à l'inclusion (5,9 et 5,6 respectivement) que ceux du groupe traitement standard (5,0). Le pourcentage de patients ayant une maladie sévère (score Mayo partiel de 7 à 9) était plus important dans les groupes REMICADE (487/1 059 soit 46,0 %) et REMICADE après traitement standard (121/296 soit 40,9 %) que dans le groupe traitement standard (360/1 180 soit 30,5 %).

Les patients du groupe REMICADE (infliximab) avaient été plus souvent hospitalisés en raison de la maladie dans les 6 mois précédant l'inclusion (367/1 059, soit 34,7 %) que les patients du groupe traitement standard (295/1 180, soit 25,0 %) (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

n (%)	Traitement standard (N=1 180)	REMICADE (N=1 059)	REMICADE après traitement standard (N=296)
Age, années			
Moyenne (ET)	42,0 (15,4)	40,3 (14,2)	39,2 (14,3)
Médiane	39,0	39,0	37,0
Sexe, hommes, n (%)			
	639 (54,2)	595 (56,2)	156 (52,7)
Race, n (%)			
Caucasien	1 128 (95,6)	1 029 (97,2)	286 (96,6)
Noir/américain d'origine africaine	0	3 (0,3)	0
Asiatique	23 (1,9)	8 (0,8)	3 (1,0)
Autre	23 (1,9)	18 (1,7)	7 (2,4)
Non documentée	6 (0,5)	1 (< 0,1)	0
Tabagisme			
Aucun antécédent	652 (55,3)	593 (56,0)	161 (54,4)
Fumeur	105 (8,9)	91 (8,6)	26 (8,8)
Ancien fumeur	402 (34,1)	345 (32,6)	103 (34,8)
Donnée manquante	21 (1,8)	30 (2,8)	6 (2,0)
Score Mayo partiel à l'inclusion			
Moyenne (ET)	5,0 (2,3)	5,9 (2,0)	5,6 (2,2)
Médiane	5,0	6,0	6,0
Activité de la maladie, n (%)			
Rémission (score 0 et 1)	97 (8,2)	30 (2,8)	17 (5,7)
Faible (score 2 à 4)	352 (29,8)	204 (19,3)	70 (23,6)
Modérée (score 5 à 6)	370 (31,4)	337 (31,8)	88 (29,7)
Sévère (score 7 à 9)	360 (30,5)	487 (46,0)	121 (40,9)
Donnée manquante	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0
Ancienneté de la maladie			
Moyenne (ET)	7,7 (8,7)	7,6 (7,5)	5,5 (6,9)
Médiane	4,7	5,4	2,8
Antécédent de dysplasie colique, n (%)			
	19 (1,6)	23 (2,2)	1 (0,3)
Nombre de récidives antérieures, n (%)			
1 à 3	593 (50,3)	428 (40,4)	159 (53,7)
4 à 6	243 (20,6)	262 (24,7)	56 (18,9)
7 à 10	103 (8,7)	113 (10,7)	28 (9,5)
> 10	121 (10,3)	162 (15,3)	23 (7,8)
Non documenté	120 (10,2)	94 (8,9)	30 (10,1)
Patients hospitalisés en raison de la RCH pendant les 6 mois précédant l'inclusion			
Nombre de patients, n (%)	295 (25,0)	367 (34,7)	103 (34,8)
Nombre d'hospitalisations, n (%)			
0	885 (75,0)	692 (65,3)	193 (65,2)
1 à 2	279 (23,6)	341 (32,2)	95 (32,1)
3 à 5	13 (1,1)	21 (2,0)	6 (2,0)
Plus de 5	3 (0,3)	5 (0,5)	2 (0,7)

► Traitements reçus

Environ la moitié des patients du groupe REMICADE (573/1 059 soit 54,1 %) et du groupe REMICADE après traitement standard (142/296 soit 48 %) ont reçu au moins 9 perfusions de REMICADE depuis leur inclusion. La première dose administrée a été ≤ 5 mg/kg chez 59,4 % (629/1 059) des patients et supérieure à 5 à 10 mg/kg chez 39,9 % (423/1 059) des patients du groupe REMICADE (infiximab).

Environ un tiers des patients du groupe REMICADE (405/1 059 soit 38,2 %) et REMICADE (infiximab) après traitement standard (98/296 soit 33,1 %) ont eu au moins un intervalle d'au moins 90 jours entre 2 perfusions (groupe traitement interrompu). Le pourcentage de patient n'ayant reçu qu'une seule perfusion a été similaire entre les groupes REMICADE (89/1 059 soit 8,4 %) et REMICADE après traitement standard (22/296 soit 7,4 %).

Concernant les antécédents de traitements pendant les 6 mois précédant l'inclusion :

- un pourcentage plus important de patients avait été traités par corticostéroïdes systémiques dans le groupe REMICADE (44,4 %) que dans le groupe traitement standard (29,5 %) ;
- un pourcentage plus important de patients avait été traités par azathioprine dans le groupe REMICADE (35,4 %) que dans le groupe traitement standard (14,2 %) ;
- l'association sulfasalazine / acide 5-aminosalicylique a été prescrite chez 53,2 % des patients du groupe REMICADE (infiximab) et chez 56,0 % du groupe traitement standard.

A l'inclusion, les traitements les plus fréquemment administrés ont été similaires entre les deux groupes de traitement : les traitements les plus prescrits ont été les corticoïdes systémiques (environ 60 %), la sulfasalazine / acide 5-aminosalicylique (61,6 % des patients du groupe REMICADE (infiximab) et 71,9 % de ceux du groupe traitement standard) et l'azathioprine (environ un tiers des patients).

► Critères de jugement principal : événements et effets indésirables d'intérêt évalués par le patient ou le médecin traitant

Événements indésirables/effets indésirables :

- Parmi les neuf EI évalués, l'incidence des infections graves, des affections hématologiques, ou auto-immunes ainsi que les réactions liées à la perfusion a été plus élevée dans les groupes REMICADE (infiximab) que dans le groupe traitement standard. L'incidence des cancers et des affections lymphoprolifératives a été similaire entre les groupes en revanche (cf. tableau 3).
- Événements indésirables (EI) graves : l'incidence a été plus importante dans les groupes REMICADE (41,5 %) et REMICADE (infiximab) après traitement standard (34,5 %) que dans le groupe traitement standard (24,9 %). Par catégorie d'intérêt, l'incidence des EI graves de type infection grave, affection hématologique, et affection auto-immune, ainsi que les réactions liées à la perfusion était plus élevée dans les groupes REMICADE (infiximab) et REMICADE (infiximab) après traitement standard que dans le groupe traitement standard. Le pourcentage de patients rapportant un EI grave sévère a été plus important dans les groupes REMICADE (243/1 059 soit 22,9 %) et REMICADE (infiximab) après traitement standard (53/296 soit 17,9 %) que dans le groupe traitement standard (121/1 180 soit 10,3 %). Le pourcentage de patients rapportant un EI grave menaçant le pronostic vital a été similaire entre les différents groupes (cf. tableau 4).
- Compte-tenu de la faible incidence des insuffisances cardiaques et des atteintes neurologiques démyélinisantes, ces deux types d'événements n'ont pas été analysés.
- Les effets indésirables ont été jugés liés à l'infiximab chez 44,9 % des patients du groupe REMICADE (infiximab) et 33,8 % de ceux du groupe REMICADE (infiximab) après traitement standard. Il s'agissait le plus souvent d'infections (3,9 % dans le groupe REMICADE et 5,1 % dans le groupe REMICADE après traitement standard) et de réactions liées à la perfusion (respectivement 12,8 % et 8,8 %). La proportion d'EI liés au traitement standard n'est pas fournie.

Tableau 3 : Incidence des neufs événements indésirables (EI) d'intérêt (critère principal de jugement)

N (%)	Traitement standard (N=1 180)	REMICADE (N=1 059)	REMICADE après traitement standard (N=296)
Patients ayant eu au moins un EI	593 (50,3)	821 (77,5)	191 (64,5)
EI des catégories d'intérêt			
Infection grave	40 (3,4)	96 (9,1)	31 (10,5)
Réaction liée à la perfusion	2 (0,2)	138 (13,0)	26 (8,8)
Insuffisance cardiaque congestive	3 (0,3)	3 (0,3)	1 (0,3)
Atteinte neurologique démyélinisante	2 (0,2)	1 (<0,1)	1 (0,3)
Affection hématologique	26 (2,2)	44 (4,2)	12 (4,1)
Tumeur maligne/affections lymphoprolifératives	34 (2,9)	39 (3,7)	5 (1,7)
Affection auto-immune	13 (1,1)	23 (2,2)	7 (2,4)
Événement hépato-biliaire	42 (3,6)	47 (4,4)	12 (4,1)
Décès	15 (1,3)	8 (0,8)	1 (0,3)

Tableau 4 : EI graves en fonction de leur sévérité

N (%)	Légère	Modérée	Sévère	Menaçant le pronostic vital
Traitement standard (N=1 180)				
Nombre total d'événements indésirables graves	65	237	212	34
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI grave	31 (2,6)	115 (9,7)	121 (10,3)	27 (2,3)
REMICADE (N=1 059)				
Nombre total d'événements indésirables graves	98	426	462	34
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI grave	23 (2,2)	150 (14,2)	243 (22,9)	23 (2,2)
Jugés liés au traitement	9 (0,8)	36 (3,4)	66 (6,2)	7 (0,7)
REMICADE après traitement standard (N=296)				
Nombre total d'événements indésirables graves	17	92	105	7
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI grave	5 (1,7)	38 (12,8)	53 (17,9)	6 (2,0)
Jugés liés au traitement	0	14 (4,7)	16 (5,4)	3 (1,0)

Une analyse du délai de survenue du premier EI des catégories d'intérêt a été faite :

- **selon le modèle univarié** : l'analyse suggère une augmentation du risque d'infection grave chez les patients du groupe REMICADE (infliximab) par rapport à ceux du groupe traitement standard avec un hazard ratio [HR] = 2,06, IC_{95%} [1,40 ; 3,03], p<0,001 après ajustement sur les covariables mesurées à l'inclusion : âge, sexe, sévérité de la maladie (score Mayo partiel), antécédent de dysplasie et tabagisme. Le risque d'infection grave augmente avec l'âge, la sévérité de la maladie et les antécédents de dysplasie. Une augmentation du risque d'affection hématologique était également observée chez les patients du groupe REMICADE (infliximab) par rapport au groupe traitement standard avec un hazard ratio [HR] = 1,63, IC_{95%} [1,00 ; 2,65], p<0,049, sans effet autre que celui du traitement ;
- **selon le modèle utilisant l'approche de sélection des variables pas à pas** : l'appartenance au groupe REMICADE (infliximab) a été associée à une augmentation du risque d'infection grave par rapport aux patients du groupe traitement standard avec un hazard ratio [HR] = 1,98, IC_{95%} [1,24 ; 2,91], p<0,001, après ajustement sur les covariables mesurées à l'inclusion : âge, sexe, sévérité de la maladie (score Mayo partiel), antécédent de dysplasie, tabagisme et antécédents d'hospitalisation liée à la RCH. Aucune différence pour les autres EI n'a été observée entre les groupes REMICADE (infliximab) et traitement standard.

Une analyse de neuf EI d'intérêt selon la durée du traitement par REMICADE (infliximab) a été faite :

- dans la mesure où la période d'exposition à REMICADE (infliximab) a été très inférieure à la période de suivi, une analyse supplémentaire a été réalisée selon que les patients aient été traités par REMICADE (infliximab) ou aient arrêté le traitement en prenant en compte la durée d'exposition. Pour cette analyse, la période d'exposition à REMICADE (infliximab) a pris en compte la période de traitement et jusqu'à 90 jours après la dernière dose ;
- dans le groupe REMICADE (infliximab), le taux d'incidence des infections graves pendant la période non-exposée a été similaire à celui observé pendant la période d'exposition. Cependant,

le taux d'incidence des infections graves au cours de la période non-exposée a été plus élevé dans le groupe REMICADE (infliximab) (avec des intervalles de confiances ne se chevauchant pas) que dans les deux autres groupes du registre ;

- l'incidence des autres EI des catégories d'intérêt a été plus élevée pendant les périodes d'exposition à l'exception de l'incidence des décès dont l'incidence a été plus élevée pendant la période sans traitement. Toutefois, pour toutes les catégories d'intérêt les intervalles de confiance à 95% de l'incidence observée pendant chacune des deux périodes se chevauchaient.

Tableau 5 : El des catégories d'intérêt selon l'exposition à REMICADE (infliximab)

	Période d'exposition		Période sans exposition							
	Total		Total		REMICADE		Traitement standard		REMICADE après traitement standard	
	N	Incidence /100AP IC95%	N	Incidence /100AP IC95%	N	Incidence /100AP IC95%	N	Incidence /100AP IC95%	N	Incidence /100AP IC95%
Infections graves	62	21,74 (16,67 ; 27,87)	90	14,08 (11,32 ; 17,30)	46	23,18 (16,97 ; 30,92)	38	10,60 (7,50 ; 14,55)	6	7,28 (2,67 ; 15,84)
Affections hématologiques	37	12,97 (9,13 ; 17,88)	53	8,29 (6,21 ; 10,84)	17	8,57 (4,99 ; 13,71)	31	8,65 (5,88 ; 12,28)	5	6,07 (1,97 ; 14,15)
Affections auto-immunes	18	6,31 (3,74 ; 9,97)	22	3,44 (2,16 ; 5,21)	6	3,02 (1,11 ; 6,58)	16	4,46 (2,55 ; 7,25)	0	0
Evénements hépato-biliaires	36	12,62 (8,84 ; 17,48)	67	10,48 (8,12 ; 13,31)	19	9,57 (5,76 ; 14,95)	38	10,60 (7,50 ; 14,55)	10	12,13 (5,82 ; 22,31)
Décès	2	0,70 (0,08 ; 2,53)	21	3,28 (2,03 ; 5,02)	6	3,02 (1,11 ; 6,58)	15	4,19 (2,34 ; 6,90)	0	0

AP : années-patient.

Période d'exposition (chaque définition s'applique jusqu'au décès ou la fin de la collecte des données selon l'événement se produisant en premier) : groupe REMICADE (infliximab) et REMICADE (infliximab) après traitement standard : nombre d'AP entre la 1^{ère} dose de REMICADE (infliximab) jusqu'à 90 jours après la dernière ; pour les deux groupes si le délai entre 2 doses était ≥ 90 jours, il était exclu.

Période sans exposition (chaque définition s'applique jusqu'au décès ou la fin de la collecte des données selon l'événement se produisant en premier) : groupe REMICADE (infliximab) : nombre d'AP calculé à partir de ≥ 90 jours après chaque injection de REMICADE, groupe standard (non traités ensuite par REMICADE (infliximab)) : nombre d'AP depuis l'inclusion, REMICADE après traitement standard : nombre d'AP entre l'inclusion et 1^{ère} dose de REMICADE (infliximab) plus toute période de temps au-delà de 90 jours après chaque dose

► Critères de jugement secondaires, exploratoires

Seules les données de deux événements, d'intérêt clinique important, sont présentés à titre d'information :

Délai jusqu'à colectomie :

- le protocole avait prévu une analyse secondaire pré-spécifiée du délai jusqu'à colectomie entre les groupes REMICADE (infliximab) et traitement standard ;
- au cours des 5 ans de suivi, 271 patients (12,1 % des patients inclus) ont eu une colectomie : 174 (16,4 %) chez les patients recevant REMICADE (infliximab), 48 (4,1 %) chez ceux recevant traitement standard et 49 (16,6 %) chez ceux recevant REMICADE (infliximab) après traitement standard ;
- selon l'analyse univariée, l'affectation au groupe REMICADE (infliximab) a été associée à une augmentation du risque de colectomie par rapport au groupe standard avec un hazard ratio [HR] = 3,12, IC_{95%} [2,25 ; 4,34], p<0,001, après ajustement sur la sévérité de la maladie, le tabagisme, et le traitement par d'autres traitements de la rectocolite hémorragique. Un résultat similaire a été obtenu selon l'analyse utilisant l'approche de sélection des variables pas à pas, avec un hazard ratio [HR] = 3,16, IC_{95%} [2,28 ; 4,38], p<0,001.

Hospitalisations en raison de l'évolution de la RCH :

- pendant les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude, un pourcentage plus important de patients des groupes REMICADE (34,7 %) et REMICADE (infliximab) après traitement standard (34,8 %) que de patients du groupe traitement standard (25,0 %) avaient été hospitalisés en raison de la maladie.
- à la visite du 6^{ème} mois, une diminution de l'incidence des hospitalisations a été observée dans tous les groupes, diminution qui s'est poursuivie jusqu'au 12^{ème} mois. Cette diminution s'est poursuivie jusqu'au 60^{ème} mois et de façon similaire entre les 3 groupes.

05.7 Résumé & discussion

Le nouvel examen de REMICADE (infliximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les adultes 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, fait suite au dépôt des résultats d'une étude observationnelle, le registre OPUS. Ces données ont été fournies pour répondre à la demande de la Commission de Transparence formulée dans son avis du 18 juillet 2007 qui a souhaité disposer d'une étude de suivi à long terme, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique et traités par REMICADE (infliximab) afin de disposer de données documentant en situation réelle de traitement, les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation, le maintien du bénéfice à moyen et long terme et la tolérance à long terme de l'infliximab dans le traitement de la RCH.

► Données du registre OPUS

Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, observationnelle, en groupes parallèles. Son objectif était d'évaluer la sécurité à moyen et long termes (5 ans) de REMICADE (infliximab) en situation réelle d'utilisation chez des adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère. Les patients ont été traités soit par :

- REMICADE (infliximab) : patients naïfs à l'infliximab ou n'ayant pas été exposés à l'infliximab depuis au moins 90 jours avant leur inclusion ;
- traitement standard : patient débutant ou nécessitant une augmentation de la dose d'un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (infliximab exclu).

Résultats

Un total de 1 059 patients a été inclus dans le groupe REMICADE (infliximab) et 1 180 dans le groupe traitement standard parmi lesquels 296 ont reçu au cours du suivi au moins une dose de REMICADE (infliximab) constituant le groupe REMICADE (infliximab) après traitement standard. Il s'agit généralement d'hommes âgés d'environ 40 ans, avec des médianes d'ancienneté de la RCH

de 7,6 ans dans le groupe REMICADE et 7,7 ans dans le groupe de traitement standard). Parmi les antécédents de traitement, on note que seulement environ un tiers des patients avait été traités par azathioprine dans le groupe REMICADE (35,4 %) et 14,2 % dans le groupe traitement standard.

La durée médiane de suivi des patients du groupe REMICADE (infliximab) a été plus longue que celle du groupe traitement standard (59,4 mois vs 50,6 mois). Dans le groupe traitement standard, environ 17 % (198/1 180) des patients ont été suivis pendant moins de 6 mois. L'exposition médiane au traitement par REMICADE (infliximab) a été de 19,8 mois dans le groupe REMICADE (infliximab) et de 15,9 mois dans le groupe REMICADE (infliximab) après traitement standard. Environ un tiers des patients ont arrêté l'étude prématurément. La majorité des arrêts était liée à une décision du patient ou à des perdus de vue (21,2 %), 7% des patients ont arrêté l'étude en raison d'un EI, avec un pourcentage semblable dans les 3 groupes.

Le critère principal a été l'incidence des événements indésirables (EI), regroupés en 9 catégories d'intérêt pré-spécifiées. L'analyse principale reposait sur la comparaison du délai de survenue du premier événement de chacune des catégories d'EI d'intérêt entre le groupe REMICADE (infliximab) et le groupe traitement standard, selon une analyse en intention de traiter.

Selon le modèle univarié, après ajustement sur les covariables mesurées à l'inclusion : âge, sexe, sévérité de la maladie (score Mayo partiel), antécédent de dysplasie et tabagisme, l'analyse suggère une augmentation du risque :

- d'infection grave chez les patients du groupe REMICADE (infliximab) par rapport à ceux du groupe traitement standard avec un hazard ratio [HR] = 2,06, IC_{95%} [1,40 ; 3,03], p<0,001 ;
- d'affection hématologique : HR = 1,63, IC_{95%} [1,00 ; 2,65], p<0,049, sans effet autre que celui du traitement.

Selon le modèle utilisant l'approche de sélection des variables pas à pas : l'appartenance au groupe REMICADE (infliximab) a été également associée à une augmentation du risque d'infection grave chez les patients du groupe REMICADE (infliximab) par rapport à ceux du groupe traitement standard avec un hazard ratio [HR] = 1,98, IC_{95%} [1,24 ; 2,91], p<0,001 après ajustement sur les covariables mesurées à l'inclusion : âge, sexe, sévérité de la maladie (score Mayo partiel), antécédent de dysplasie, tabagisme et antécédents d'hospitalisation liée à la RCH.

Aucune différence pour les autres EI n'a été observée entre les groupes REMICADE (infliximab) et traitement standard.

Le protocole prévoyait une analyse secondaire préspecifiée comparant l'incidence des colectomies entre les groupes REMICADE (infliximab) et traitement standard. Selon le modèle univarié, l'affectation au groupe REMICADE (infliximab) a été associée à une augmentation du risque de colectomie par rapport au groupe standard avec un hazard ratio [HR] = 3,12, IC_{95%} [2,25 ; 4,34], p<0,001, après ajustement sur la sévérité de la maladie, le tabagisme, et le traitement par d'autres traitements de la rectocolite hémorragique. Le modèle utilisant l'approche de sélection des variables pas à pas retrouve un résultat similaire avec un hazard ratio [HR] = 3,16, IC_{95%} [2,28 ; 4,38], p<0,001.

■ Discussion

L'analyse principale a suggéré une augmentation du risque d'infection grave chez les patients du groupe REMICADE par rapport à ceux du groupe traitement standard. Néanmoins, ce résultat doit être interprété en tenant compte de plusieurs biais possibles :

- la collecte des données n'a pas été exhaustive (2 fois par an uniquement chez certains patients) et parfois incomplète, par exemple pour les scores Mayo et Mayo partiels nécessaires pour caractériser la sévérité de la RCH ainsi que pour le relevé des événements indésirables liés au traitement standard ;
- le traitement était décidé par le médecin traitant (étude non randomisée). Un biais de sélection ne peut être exclu, les patients les plus sévères ayant pu préférentiellement être traités par REMICADE (infliximab) plutôt que par traitement standard (biais d'indication) ce que suggèrent les données ;
- les différences de sévérité de RCH à l'inclusion entre les patients des deux groupes ont pu influencer les résultats de tolérance : les patients des groupes REMICADE (infliximab) et REMICADE (infliximab) après traitement standard avaient une RCH plus sévère (score Mayo partiel de 5,9 et 5,6 respectivement) que ceux du groupe traitement standard (5,0), les antécédents de récurrence, les antécédents de traitement et le nombre d'hospitalisation en raison

de la RCH pendant les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. Le pourcentage de patients ayant une RCH sévère (score Mayo partiel de 7 à 9) était plus important dans les groupes REMICADE (46,0 %) et REMICADE après traitement standard (40,9 %) que dans le groupe traitement standard (30,5 %) ;

- un pourcentage plus important de patients des groupes REMICADE (infiximab) et REMICADE (infiximab) après traitement standard, que de patients du groupe traitement standard, avaient été traités par corticoïdes (respectivement 44,4 %, 37,8 % et 29,5 %) et/ou par azathioprine (respectivement 35,4 %, 19,1 % et 14,2 %) ;
- la durée médiane d'exposition à REMICADE (19,8 et 15,9 mois pour le groupe REMICADE et REMICADE après traitement standard respectivement) a été inférieure à la période de suivi (59,4 et 49,8 mois pour le groupe REMICADE et REMICADE après traitement standard, et 50,6 mois pour le groupe traitement standard). Pendant les deux-tiers de la période de suivi, les patients ne recevaient plus d'infiximab, ce qui, ajouté au fait que l'incidence des infections graves a été similaire pendant les périodes d'exposition et de non-exposition à l'infiximab, suggère que la survenue des événements indésirables pourrait ne pas être dû à l'infiximab.

L'incidence des colectomies est un critère important pour les patients en termes de qualité de vie et de risque de décès. Selon une analyse pré-spécifiée, l'affectation au groupe REMICADE (infiximab) a été associée à un risque plus élevé de colectomie que dans le groupe traitement standard bien que les patients du groupe REMICADE (infiximab) avaient une maladie plus sévère à l'inclusion. Cependant, cette observation (critère secondaire) doit être interprétée avec prudence du fait des limites suivantes :

- plusieurs analyses et l'absence de randomisation dans l'étude sont en faveur d'un biais de sélection :
 - o les patients à plus haut risque de colectomie ont débuté un traitement par REMICADE (infiximab)
 - o une augmentation du risque semble plus liée à la gravité de la maladie qu'au traitement reçu.
- les facteurs associés à une probabilité accrue de colectomie ont été :
 - o l'affectation au groupe REMICADE (infiximab) à l'inclusion avec un hazard ratio [HR] = 2,57, IC_{95%} [1,14 ; 5,80], p=0,024 ;
 - o un score de gravité de la maladie plus élevé au cours des 6 mois précédant la colectomie avec un hazard ratio [HR] = 1,55, IC_{95%} [1,37 ; 1,76], p<0,001.
- les facteurs associés à une probabilité moindre de colectomie ont été :
 - o un traitement par REMICADE (infiximab) au cours des 6 mois précédant la colectomie avec un hazard ratio [HR] = 0,14, IC_{95%} [0,04 ; 0,44], p<0,001 ;
 - o un traitement par sulfasalazine au cours des 6 mois précédant la colectomie avec un hazard ratio [HR] = 0,03, IC_{95%} [0,01 ; 0,07], p<0,001.
- la plupart des colectomies dans le groupe REMICADE (infiximab) sont survenues plus de 90 jours après la dernière perfusion de REMICADE (infiximab). Des analyses complémentaires ont suggéré que REMICADE (infiximab) aurait un effet protecteur jusqu'à 6 mois après sa dernière utilisation.

Au total, aucune conclusion solide sur le risque de colectomies sous infiximab ne peut être tirée de ces données.

En conclusion, les données du registre OPUS ne mettent pas en évidence de nouveau signal de tolérance sous infiximab pour un suivi maximum de 5 ans, les événements et effets indésirables rapportés étant déjà connus. La Commission estime que ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions du précédent avis du 7 mai 2014 rendu pour REMICADE (infiximab) dans le traitement de la RCH chez l'adulte.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la rectocolite hémorragique (RCH) chez l'adulte et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence du 07 mai 2014, la place de REMICADE (infliximab) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. REMICADE (infliximab) conserve sa place de traitement de deuxième intention dans la RCH, modérée à sévère en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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 côlon.

► La spécialité REMICADE (infliximab) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : les biosimilaires de REMICADE : REMSIMA, INFLECTRA, FLIXABI et ZESSLY ainsi que 2 autres anti-TNFα à ce stade de la maladie : l'adalimumab et le golimumab.

► REMICADE (infliximab) est un médicament de deuxième intention, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.

Intérêt de santé publique :

Les données issues du registre OPUS ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique. REMICADE (infliximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par REMICADE (infliximab) reste important dans la RCH.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP)

ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué » et aux posologies de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 7 mai 2014.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 562 070 1 5)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 13 août 1999 Date des rectificatifs et teneur : - Extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde : 27 juin 2000 - Extension d'indication dans la spondylarthrite ankylosante : 15 mai 2003 - Extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde : 8 juin 2004 - Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique : 24 septembre 2004 - Extension d'indication dans le psoriasis en plaques : 29 septembre 2005 - Extension d'indication dans la rectocolite hémorragique : 28 février 2006 - Extension d'indication dans la maladie de Crohn (extension en 2^{ème} ligne chez les patients atteints d'une maladie de Crohn active sévère) : 1^{er} septembre 2006 - Extension d'indication dans la maladie de Crohn (pédiatrie) : 30 mai 2007 - Extension d'indication dans la maladie de Crohn (extension aux patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée) : 20 avril 2011 - Extension d'indication dans la rectocolite hémorragique (pédiatrie) : 21 février 2012 Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament faisant l'objet d'une RTU (maladie de Takayasu) Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques
Code ATC	2021 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB02 infliximab

09 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE REMICADE

Légende des variations

- En jaune, les textes ajoutés
- En vert, les textes modifiés
- En gris, les textes supprimés

REMICADE – Ancien RCP (en vigueur au 22 novembre 2012) <i>Seules les rubriques modifiées sont affichées dans cette colonne</i>	REMICADE – RCP en vigueur (dernière mise à jour le 31 janvier 2019) <i>Seules les rubriques modifiées sont affichées dans cette colonne</i>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou inscrits) dans le dossier du patient. [...] <u>Infections</u> [...] <i>Tuberculose</i> [...] Avant de débuter un traitement par Remicade, une tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être recherchée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, c'est-à-dire intradermo-réaction à la tuberculine et radiographie pulmonaire devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement du patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé. [...]	Traçabilité Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou inscrits) dans le dossier du patient. [...] <u>Infections</u> [...] <i>Tuberculose</i> [...] Avant de débuter un traitement par Remicade, une tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être recherchée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés (par exemple intradermo-réaction à la tuberculine et/ou test de détection de l'interféron-gamma), devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de rappel patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé. [...]

Atteintes hépatobiliaires

De **très rares** cas de jaunisse et d'hépatites non-infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de Remicade. Des cas isolés d'insuffisance hépatique conduisant à une transplantation du foie ou décès sont survenus. La preuve d'une atteinte hépatique doit être recherchée chez les patients ayant les symptômes ou les signes d'un dysfonctionnement hépatique. Si une jaunisse et/ou une élévation des ALAT ≥ 5 fois la limite normale supérieure se développe(nt), Remicade doit être arrêté, et une investigation plus approfondie des signes anormaux doit être menée.

[...]

[...]

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

[...]

Depuis la commercialisation de Remicade, de **rares** cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF y compris infliximab.

[...]

Atteintes hépatobiliaires

Des **très rares** cas de jaunisse et d'hépatites non-infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de Remicade. Des cas isolés d'insuffisance hépatique conduisant à une transplantation du foie ou décès sont survenus. La preuve d'une atteinte hépatique doit être recherchée chez les patients ayant les symptômes ou les signes d'un dysfonctionnement hépatique. Si une jaunisse et/ou une élévation des ALAT ≥ 5 fois la limite normale supérieure se développe(nt), Remicade doit être arrêté, et une investigation plus approfondie des signes anormaux doit être menée.

[...]

Vaccinations

Il est recommandé que les patients aient si possible leurs vaccinations à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant d'instaurer un traitement par Remicade. Les patients sous infliximab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne les vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Dans un sous-groupe de l'étude ASPIRE de 90 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une proportion similaire de patients dans chaque groupe de traitement (méthotrexate plus : placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] ou 6 mg/kg de Remicade [n = 46]) a présenté une double augmentation du titre d'anticorps contre un vaccin antipneumococcique polyvalent, indiquant que Remicade n'interférait pas avec les réponses immunitaires humorales indépendantes des lymphocytes T. Cependant, des études publiées dans la littérature dans diverses indications (par exemple polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn) suggèrent que les vaccins non vivants reçus pendant le traitement par anti-TNF, y compris Remicade, peuvent induire une réponse immunitaire plus faible que chez les patients ne recevant pas de traitement par anti-TNF.

[...]

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

[...]

Depuis la commercialisation de Remicade, des **rares** cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF y compris infliximab.

[...]

Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépistage d'une dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Les données actuelles **ne permettent pas de connaître l'influence du** traitement par l'infliximab sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon (voir rubrique 4.8).

Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par Remicade augmentait le risque de développer un cancer chez les patients traités par Remicade avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices **doivent être soigneusement évalués pour chaque patient et l'arrêt du traitement envisagé.**

[...]

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

[...]

Population pédiatrique

[...]

Vaccinations

Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination, avant d'instaurer un traitement par Remicade.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

[...]

Depuis la commercialisation de Remicade, **de rares** cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF y compris infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec

Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépistage d'une dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Les données actuelles **n'indiquent pas que le** traitement par l'infliximab **a une influence** sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon (voir rubrique 4.8).

Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par Remicade augmentait le risque de développer un cancer chez les patients traités par Remicade avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices **de la poursuite de ce traitement devront être attentivement considérés par le médecin.**

[...]

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

[...]

Population pédiatrique

[...]

Vaccinations

Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination, avant d'instaurer un traitement par Remicade. **Les enfants sous infliximab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne les vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6).**

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

[...]

Depuis la commercialisation de Remicade, des **rares** cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF y compris infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec

Remicade est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec Remicade doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remicade ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

Remicade est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec Remicade doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remicade ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

Remicade contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, cela signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cependant, Remicade est dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium (voir rubrique 6.6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent **utiliser** une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Remicade.

Les femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent **envisager l'utilisation d'une** contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Remicade.

Grossesse

Le nombre modéré de grossesses (**environ 450**) sous infliximab recueillies prospectivement et dont l'issue est connue, comprenant **un nombre limité de grossesses avec une exposition** au cours du premier trimestre de grossesse (**environ 230**), n'a pas **révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse**.

Grossesse

Le nombre modéré de grossesses (**environ 450**) sous infliximab recueillies prospectivement **ayant abouti à un nouveau-né vivant** et dont l'issue est connue, comprenant **environ 1100 grossesses exposées** au cours du premier trimestre **de grossesse (environ 230)**, n'a pas révélé **d'augmentation du taux de malformations chez le nouveau-né**.

Basé sur une étude observationnelle d'Europe du Nord, un risque accru (OR, IC à 95% ; valeur de p) de césariennes (1,50, 1,14-1,96 ; p = 0,0032), de naissances prématurées (1,48, 1,05-2,09 ; p = 0,024), d'enfants nés de petites tailles pour l'âge gestationnel (2,79, 1,54-5,04 ; p = 0,0007), et de faible poids à la naissance (2,03, 1,41-2,94 ; p = 0,0002) a été observé chez les femmes exposées à l'infliximab pendant la grossesse (270 grossesses, avec ou sans immunomodulateurs/corticoïdes) par rapport aux femmes exposées uniquement aux immunomodulateurs et /ou aux corticoïdes (6 460 grossesses). La contribution potentielle de l'exposition à l'infliximab et/ou de la sévérité de la maladie sous-jacente dans ces résultats demeure incertaine.

En raison de son inhibition du TNF_{α} , l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la

En raison de son inhibition du TNF_{α} , l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la

souris utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris (voir rubrique 5.3).

L'expérience clinique disponible est trop limitée pour exclure tout risque, par conséquent l'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

[...]

Tableau 1

Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

Infections et infestations

Très fréquent :	Infection virale (tel que grippe, infection par le virus de l'herpès).
Fréquent :	Infections bactériennes (tel que sepsis, cellulite, abcès)
Peu fréquent :	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose).
Rare :	Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose], et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B.
Indéterminé :	Infection survenant suite à l'administration d'un vaccin vivant (après exposition <i>in utero</i> à l'infliximab)*

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

souris utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris (voir rubrique 5.3).

L'expérience clinique disponible est trop limitée pour exclure tout risque, par conséquent l'administration d'infliximab n'est pas recommandée. L'infliximab ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

[...]

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

[...]

Tableau 1

Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

Infections et infestations

Très fréquent :	Infection virale (tel que grippe, infection par le virus de l'herpès).
Fréquent :	Infections bactériennes (tel que sepsis, cellulite, abcès)
Peu fréquent :	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose, onychomycose).
Rare :	Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose], et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B.
Indéterminé :	Infection survenant suite à l'administration d'un vaccin vivant (après exposition <i>in utero</i> à l'infliximab)*

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Rare : Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus. Indéterminé : Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel.	Rare : Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus. Indéterminé : Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel, Sarcome de Kaposi.
[...]	[...]
Affections du système nerveux Très fréquent : Céphalée. Fréquent : Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie. Peu fréquent : Convulsion, neuropathie. Rare : Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polynévrite démyélinisante chronique inflammatoire et neuropathie multifocale motrice)	Affections du système nerveux Très fréquent : Céphalée. Fréquent : Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie. Peu fréquent : Convulsion, neuropathie. Rare : Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polynévrite démyélinisante chronique inflammatoire et neuropathie multifocale motrice). Indéterminé : Accidents vasculaires cérébraux en association temporelle étroite avec les perfusions.
[...]	[...]
Affections cardiaques Fréquent : Tachycardie, palpitation. Peu fréquent : Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie. Rare : Cyanose, épanchement péricardique. Indéterminé : Ischémie myocardique/infarctus du myocarde survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion.	Affections cardiaques Fréquent : Tachycardie, palpitation. Peu fréquent : Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie. Rare : Cyanose, épanchement péricardique. Indéterminé : Ischémie myocardique/infarctus du myocarde survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion.
[...]	[...]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie. Peu fréquent : Eruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau. Rare : Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose. Indéterminé : Aggravation des symptômes de dermatomyosite [...] <u>Réactions liées à la perfusion</u> [...] Depuis la commercialisation, des cas de réactions de type anaphylactiques, comprenant œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration de Remicade. Des cas extrêmement rares de perte transitoire de la vue et d'ischémie myocardique/infarctus survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion de Remicade ont également été rapportés (voir rubrique 4.4). [...] <u>Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs</u> [...] De plus, depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par Remicade, une grande majorité de ces cas survenant dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir rubrique 4.4).	Fréquent : Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie. Peu fréquent : Eruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau. Rare : Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose, dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBAL), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions lichénoïdes. Indéterminé : Aggravation des symptômes de dermatomyosite [...] <u>Description de certaines réactions indésirables au médicament</u> <u>Réactions liées à la perfusion</u> [...] Depuis la commercialisation, des cas de réactions de type anaphylactiques, comprenant œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration de Remicade (voir rubrique 4.4). Des cas de perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion de Remicade ont été rapportés. Des événements (dont certains mortels) d'ischémie myocardique/infarctus et d'arythmie ont été rapportés, certains en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab ; des accidents vasculaires cérébraux ont également été rapportés en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab. [...] <u>Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs</u> [...] De plus, depuis la commercialisation, des rares cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par Remicade, une grande majorité de ces cas survenant dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir rubrique 4.4).
--	---

<u>Insuffisance cardiaque</u> [...] Au cours de la surveillance post-marketing, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous Remicade, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas rares de nouvelle survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. [...] <u>Atteintes hépato-biliaires</u> [...] Durant la surveillance depuis la commercialisation, de très rares cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous Remicade (voir rubrique 4.4). [...] <u>Population pédiatrique</u> [...] <u>Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn</u> Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (voir rubrique 5.1) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7 %), sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffée vasomotrice (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %), et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8 %). D'autres effets spécifiques sont discutés ci-dessous. [...] Informations supplémentaires concernant des populations spéciales <i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> [...]	<u>Insuffisance cardiaque</u> [...] Au cours de la surveillance post-marketing, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous Remicade, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas rares de nouvelle survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. [...] <u>Atteintes hépato-biliaires</u> [...] Durant la surveillance depuis la commercialisation, de très rares cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous Remicade (voir rubrique 4.4). [...] <u>Population pédiatrique</u> [...] <u>Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn</u> Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (voir rubrique 5.1) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7 %), sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffée vasomotrice (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %), et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8 %). De plus, des fractures osseuses (6,8%) ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie. D'autres effets spécifiques sont discutés ci-dessous. [...] Informations supplémentaires concernant des populations spéciales <i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> [...]
---	---