

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 mai 2014****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	Réévaluation à la demande de la Commission conformément à l'article R 163-21 du Code de la Sécurité Sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

SMR	Maintien du SMR important
ASMR	Confirmation de l'ASMR octroyée en 2007 REMICADE (infliximab) apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II), chez les patients atteints de rectocolite hémorragique qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.
Place dans la stratégie thérapeutique	REMICADE conserve sa place dans la stratégie thérapeutique de la RCH modérée à sévère comme médicament de deuxième intention, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement conventionnel incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6-mercaptopurine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale 13 août 1999 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Classification ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AB	Anti TNF
	L04AB02	infliximab

02 CONTEXTE

REMICADE (infiximab) est le 1^{er} anti-TNF à avoir obtenu une AMM dans le traitement de la RCH de l'adulte (date de l'AMM 2006). Depuis, deux autres anti-TNF : HUMIRA (en 2012) et SIMPONI (en 2013) ont obtenu une extension d'indication dans le traitement de la RCH de l'adulte.

Dans son avis du 18 juillet 2007 relatif à l'évaluation de l'extension d'indication de REMICADE (infiximab) en vue de son inscription comme traitement de la RCH de l'adulte, la Commission de la transparence lui avait attribué un **SMR important** et une **ASMR II**. L'intérêt en termes de santé publique de cette spécialité avait été jugé **faible** compte tenu de doutes sur la tolérance à long terme et sur la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique.

La Commission avait précisé qu'elle réévaluerait REMICADE lorsque les résultats de l'étude du GETAID¹, dont l'objectif était de comparer l'infiximab à la ciclosporine dans le traitement **des formes sévères** de RCH après échec des corticoïdes (étude CYSIF²), seraient disponibles. Cette mention a été reprise dans l'avis rendu pour HUMIRA (adalimumab) dans la RCH en octobre 2012. Les résultats de cette étude ayant été publiés en octobre 2012³, le Bureau de la Commission a demandé au laboratoire en février 2013 de les fournir ainsi que toute nouvelle donnée pertinente relative à REMICADE dans la RCH de l'adulte. Par ailleurs dans l'avis de 2007, une demande d'étude post-inscription avait été faite, afin de documenter en situation réelle de traitement, les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation, le maintien du bénéfice à moyen et long termes et la tolérance à long terme de REMICADE. Des données issues du PGR pouvaient répondre à cette demande de données post-inscription.

La présente évaluation a pour objet l'analyse de l'ensemble des nouvelles données disponibles depuis 2007 afin de déterminer si elles sont de nature à modifier le niveau de SMR incluant l'ISP et d'ASMR attribués à l'infiximab dans la RCH de l'adulte.

¹ Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives.

² *Ciclosporin versus infiximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids.*

³ Laharie D et al. Ciclosporin versus infiximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ;380:1909-1915.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication faisant l'objet de la demande :

« **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.** »

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'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 améliorerait 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 :

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 suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, c'est à dire après trois doses. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Ré-administration pour la rectocolite hémorragique :

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

Selon la conférence de consensus européenne ECCO⁴ et le guide ALD⁵ édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie.

La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon. En effet, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale et réservoir est une intervention chirurgicale lourde qui nécessite 2 ou 3 temps opératoires. La mortalité est faible (inférieure ou égale à 1%) et la morbidité élevée (30-40% : occlusions, sepsis pelvien...). Par ailleurs, elle réduit significativement la fertilité féminine.

⁴ Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2012; 6:991-1030.

⁵ Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008

Les anti-TNF actuellement remboursables dans cette indication sont le REMICADE (infliximab, administré par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), l'HUMIRA (adalimumab, administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et le SIMPONI (golimumab, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Ils doivent être réservés au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotalite ou coloproctectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables. REMICADE est une alternative à la ciclosporine dans les colites graves et sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport à la ciclosporine a été abordée dans l'étude CYSIF (voir plus bas).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres anti-TNF indiqués dans le traitement de la RCH : HUMIRA (adalimumab), SIMPONI (golimumab) ; ils sont administrés par voie sous-cutanée.

Pour le rappel de leur libellé d'indication et de leurs niveaux de SMR et d'ASMR, se référer au tableau 1 ci-après.

La ciclosporine prescrite hors AMM et uniquement dans les colites graves ne sera pas abordée ici.

06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45% des patients du fait de l'absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Tableau 1. Rappel du libellé d'indication du SMR et des ASMR des comparateurs dans la RCH

DCI Spécialité	Laboratoire	Indication	Posologie	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
adalimumab HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré- remplie et en stylo pré- rempli	AbbVie	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	induction : 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. Entretien : 40 mg toutes les deux semaines. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.	03/10/2012	Important	V HUMIRA n'apporte pas d'ASMR 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).
golimumab SIMPONI 50 mg, 100 mg, solution injectable en seringue pré- remplie et en stylo pré- rempli	MSD France	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.	Moins de 80 kg : 200 mg à S0 puis 100 mg S2 puis 50 mg toutes les 4 semaines. 80 kg ou plus : 200 mg à S0 puis 100 mg S2 puis 100 mg toutes les 4 semaines.	19/02/2014	Important	V Considérant : -les données d'efficacité et de tolérance versus placebo, -l'absence de données comparatives directes versus les autres anti-TNF notamment l'infliximab, la Commission de la transparence considère que SIMPONI (golimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels.

07 EVALUATIONS PRECEDENTES

Dans la RCH adulte

Date de l'avis (motif de la demande)	18 juillet 2007 Extension d'indication : RCH adulte
Indication	Rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué
SMR	Important
ASMR	En l'état actuel des données disponibles, la commission de la transparence considère que REMICADE apporte une amélioration du service médical rendu importante de niveau II , chez les patients atteints de rectocolite hémorragique qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. La commission réévaluera REMICADE lorsque les résultats de l'étude du GETAID dont l'objectif est de comparer l'infliximab à la ciclosporine dans le traitement de la poussée de RCH après échec des corticoïdes seront disponibles.
ISP	Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique est modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication (patients ayant une forme modérée à sévère qui ont mal toléré ou mal répondu à un traitement conventionnel), est faible. L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO, Plan national maladies rares) Les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément d'information sur l'effet de REMICADE sur le recours à la chirurgie et/ou la mortalité. Toutefois, il est attendu de REMICADE un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients. La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'étant pas assurée, du fait d'une incertitude sur la stabilité de l'effet thérapeutique, d'un doute sur la tolérance à long terme de REMICADE et du fait du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des essais, cet impact devrait être faible. En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour REMICADE dans cette indication. Cet intérêt est faible.
Demande d'étude post-inscription	La Commission de Transparence souhaite une étude de suivi à long terme, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique et traités par REMICADE. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, antécédents, profil clinique (fréquence et sévérité des poussées, étendue des lésions, niveau d'activité au score de Mayo, existence de dysplasie, complication infectieuse...), - Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés, - Le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long termes y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (coloproctectomie totale), - La tolérance à long terme de cette spécialité. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, REMICADE est remboursé dans la plupart des pays de l'UE dans la RCH de l'adulte dans l'indication de l'AMM sans restriction à l'exception :

- de la Pologne où il n'est pas remboursé ;
- du Royaume Uni, de la Belgique, la Finlande, la Hongrie, la Slovénie, Slovaquie, Roumanie et Lettonie où l'indication remboursable a été restreinte par rapport à l'AMM.

COUNTRY	Reimbursement Status Restriction Criteria
FRANCE	Reimbursed : Not Restricted
GERMANY	Reimbursed: Not Restricted
IRELAND	Reimbursed: Not Restricted
ITALY	Reimbursed: Not Restricted
SPAIN	Reimbursed: Not Restricted In Spain so far no reimbursement limitations, but if you out of SPS dosage you have to justify to the hospital committees.
U.K.	Reimbursed: Restricted Acute Only, cyclosporin is contraindicated or clinically inappropriate.
BELGIUM	Reimbursed: Restricted Adults and children > 6 with Mayo score ≥ 6 and endoscopy sub-score ≥ 2 ; or PUCAI >35 after uncontrol w/ aminosylcates and [corticosteroids and/or immunomodulators] during at least 3 months; absence of tuberculosis. Extension of reimbursement after the 3rd injection only if efficacy objectivated by Mayo score decrease ≥ 3 points and rectal bleeding decrease ≥ 1 point (except if the initial score was 0 or 1) (adults) or modified Mayo decrease of at least 3 (subscore 0or1) or PUCAI score decrease of at least 20.
CZECH REP	Reimbursed: Not Restricted
GREECE	Reimbursed: Not Restricted
HUNGARY	Reimbursed: Restricted Disease status: Mayo score ≥ 9 Failed previous treatment for 3 months Continuation criteria: appropriate response (Mayo score decrease at least 3); Revision of therapy is obligatory in every 12 months
LUXEMBOURG	Reimbursed: Not Restricted
NETHERLANDS	Reimbursed: Not Restricted Failure to conventional therapy, incl. CS & AZA/6-MP
POLAND	Not Reimbursed Individual NHF consent in few areas for continuation therapy (not initiation)
PORTUGAL	Reimbursed: Not Restricted
ROMANIA	Reimbursed: Restricted Treatment initiation: second line after corticosteroids, MTX, azathioprin. Treatment initiation has to be approved by NHIH (budget driven)
SLOVAKIA	Reimbursed: Restricted After failure of conventional therapy (corticosteroids, azatioprin - lack of efficacy, intolerance or contraindications). Each patient to be approved by HIC.
SLOVENIA	Reimbursed: Restricted Prescribing limited to indications: RA, AS, PsA, PsO, CD and UC.
AUSTRIA	Reimbursed: Not Restricted
DENMARK	Reimbursed: Not Restricted
FINLAND	Reimbursed: Restricted Second line treatment (after non-biologicals)
LATVIA	Reimbursed: Restricted Only individual application basis
LITHUANIA	Reimbursed: Not Restricted New patients are allocated based on common tender for all indications (except pediatric) for TNF-a. Existing patients are purchased medicines on the prices of same tender. Tender is based on average actual use of products and OL expert opinion.
NORWAY	Reimbursed: Not Restricted Proposed 4th choice - reimbursed moderate – severe.
SWEDEN	Reimbursed : Not Restricted

09 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fait état des données suivantes :

- les résultats de l'étude CYSIF³ versus ciclosporine chez les patients avec colites aiguës sévères résistantes aux corticoïdes ;
- les résultats de la phase d'extension ouverte⁶ des 2 études pivots de phase III ACT-1 et ACT-2 ayant évalué l'efficacité de l'infliximab versus placebo dans le traitement de la RCH modérée à sévère ;
- une analyse groupée publiée en 2009⁷ de l'étude ACT-1 et de l'étude ACT-2 incluant sa phase d'extension ;
- une analyse groupée publiée en 2011⁸ portant sur des critères secondaires des études ACT 1 et ACT 2 ainsi que les résultats d'une méta-analyse publiée en 2011⁹ qui n'a évalué que l'efficacité et la tolérance des anti-TNF α versus placebo sont brièvement décrits mais n'apportent aucune nouvelle information par rapport à celles disponibles au moment de la précédente évaluation de la Commission;
- une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte, non publiée¹⁰, de l'efficacité des anti-TNF indiqués dans la RCH (adalimumab, golimumab et infliximab);
- les résultats de 4 études observationnelles rétrospectives, dont 2 études conduites en France^{11,12}, 1 en Belgique¹³ et 1 au Royaume-Uni¹⁴ ;
- les données, non publiées, sur l'utilisation de REMICADE (infliximab) en pratique courante dans l'indication rectocolite hémorragique sont issues d'une analyse intermédiaire du registre OPUS (Registry of Ulcerative Colitis Patients Treated with Remicade (infliximab) or Standard Therapy).

⁶ Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201–211.

⁷ Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137:1250-1260.

⁸ Colombel JF et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Longterm Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194–1201.

⁹ Huang X, Lv B, Jin H, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:759–766.

¹⁰ Rapport interne du laboratoire MSD

¹¹ Oussalah A, Evesque L, Laharie D et al. A Multicenter Experience With Infliximab for Ulcerative Colitis: Outcomes and Predictors of Response, Optimization, Colectomy, and Hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2617–2625.

¹² Laharie D, Filippi J, Roblin X et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2013.

¹³ Ferrante M, Vermeire S, Fidler H et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *JCC* 2008;2: 219–225.

¹⁴ Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer DP, et al. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: a single-centre experience. *World J Gastroenterol*. 2013 ;19:1091-1097.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude CYSIF versus ciclosporine³

L'étude CYSIF ne concerne qu'une sous-population (colites graves) de l'indication de l'AMM à savoir les patients avec une colite aiguë sévère résistante aux corticoïdes pour lesquels la ciclosporine a démontré son efficacité comme alternative à la chirurgie d'emblée.

Dans cette étude, publiée en 2012, dont le rapport complet n'est pas disponible, réalisée par le Groupe de recherche thérapeutique sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (GETAID), de faible qualité méthodologique en raison de son caractère ouvert, la proportion d'échec au traitement (critère principal) avec la ciclosporine (IV 2 mg/kg/jour pendant une semaine puis traitement oral jusqu'à J 98) a été comparée à celle avec l'infliximab (5 mg/kg à J0, 14 et 42).

L'échec thérapeutique était défini par un des critères suivants :

- absence de réponse clinique à J7
- absence de rémission sans corticoïdes à la semaine 14 (définie comme un score Mayo¹⁵ ≤ 2 avec un sous-score endoscopique ≤ 1)
- Récidive clinique entre J7 et S14 définie comme une augmentation d'au moins 3 points du score Lichtiger durant 3 jours consécutifs par rapport à la dernière valeur et conduisant à une modification du traitement
- survenue d'un événement indésirable grave
- colectomie
- décès

L'étude a porté sur 115 patients atteints de RCH active sévère réfractaire aux corticoïdes (soit une sous-population de l'indication de l'AMM de l'infliximab). La sévérité était définie par un score de Lichtiger¹⁶ > 10 ; les patients des 2 groupes n'étaient pas comparables à l'inclusion sur ce critère (le score était plus élevé dans le groupe infliximab, plus de patients avec un score ≥14).

La supériorité de la ciclosporine par rapport à l'infliximab n'a pas été mise en évidence : la proportion de patients en échec a été de 60% avec la ciclosporine versus 54% avec l'infliximab ; différence absolue de 6%; IC 95% [7 ; 19], NS. Neuf (16%) patients dans le groupe ciclosporine et 14 (25%) dans le groupe infliximab ont eu des événements indésirables graves (EIG).

L'interprétation de ces résultats doit prendre en compte la taille de l'effectif qui est vraisemblablement sous-dimensionnée dans la mesure où la différence observée entre les 2

¹⁵ 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

¹⁶ Le score de Lichtiger est un score des poussées sévères de colites inflammatoires qui prend en compte :

- le nombre de selles par jour
- les selles nocturnes
- le saignement rectal
- l'incontinence fécale
- les douleurs abdominales
- l'état général
- la douleur abdominale provoquée
- la nécessité d'un anti-diarrhéique

Le score maximum est de 21, un score >10 définit une poussée sévère. On considère que la réponse clinique est obtenue si le score est <10 deux jours consécutifs et qu'une baisse d'au moins 3 points par rapport au score de départ est obtenue.

traitements (environ 10%) a été très inférieure à celle attendue (30%) et prise en compte pour le calcul du nombre de sujets nécessaires. De plus, la durée de l'évaluation a été courte, environ 3 mois (98 jours).

La conclusion prudente des auteurs de la publication semble acceptable : « en pratique clinique le choix entre ces deux traitements doit être guidé par l'expérience du médecin ou du centre de référence ».

9.1.2 Données d'extension ouvertes des études ACT-1 et ACT-2⁶

Les résultats de la phase d'extension des deux études pivots de phase III contrôlées versus placebo ayant évalué l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la RCH d'activité modérée à sévère précédemment évaluées par la Commission de la transparence ont été présentés. Après levée du double aveugle, le suivi des patients du groupe placebo a été arrêté et les patients des groupes infliximab ont continué à être traités en ouvert pendant une durée maximale de 3 ans par infliximab 5 ou 10 mg/kg toutes les 8 semaines.

Un total de 229 patients des groupes infliximab des études ACT 1 et ACT 2 ont été suivis pendant en moyenne 113 ± 42 (4-184) semaines. Parmi eux, 70 (30,6%) ont arrêté le traitement par infliximab :

- 24 patients (10,5%) en raison d'une intolérance,
- 11 (4,8%) en raison d'un manque d'efficacité,
- 1 (0,4%) en raison d'une colectomie,
- 34 (14,8%) pour des raisons "autres" (refus de continuer l'étude, perdu de vue, non observance...).

Le critère principal de jugement de l'efficacité était la proportion de patients ayant une faible ou une absence d'activité de la maladie définie par un score PGA¹⁷ (Physician's Global Assessment) de 0 ou 1.

Ce critère est un sous-score à 4 points du score Mayo total qui avait été évalué parmi une multitude de critères secondaires au cours de la phase principale des études ACT 1 et ACT 2

La proportion de patients ayant une faible ou une absence d'activité de la maladie mesurée par le PGA a été maintenue jusqu'à 3 ans variant de 76 à 94% au cours de ces phases d'extension.

Semaine	Activité nulle ou faible PGA = 0 ou 1	Activité nulle PGA = 0
Population observée		
S0	76,5% (173/226)	42,0% (95/226)
S24	91,3% (189/207)	55,6% (115/207)
S48	94,3% (183/194)	62,4% (121/194)
S72	91,8% (169/184)	63,6% (117/184)
S104	94,3% (150/159)	67,9% (108/159)
S128	92,8% (90/97)	72,2% (70/97)
S152	90,0% (18/20)	65,0% (13/20)

L'amélioration du score de qualité de vie mesurée sur l'IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)¹⁸ observée au cours des études a continué à progresser pendant la période de suivi ouverte.

¹⁷ Le PGA est un score d'activité de la maladie côté par gravité croissante :

- 1 = maladie inactive (= rémission) ;
- 2 = maladie peu active ;
- 3 = maladie modérément active ;
- 4 = maladie sévèrement active, justifiant une hospitalisation.

9.1.3 Analyse Sandborn et al 2009⁷ (ACT1 et ACT2 incluant sa phase d'extension à S54)

Dans cette analyse, le taux de colectomie (critère principal) après traitement par l'infliximab ou le placebo a été évalué à partir des données groupées de l'étude pivot ACT-1 à 54 semaines et de l'étude pivot ACT-2 à 30 semaines ainsi que de sa phase d'extension à 54 semaines. La fréquence de colectomie à 1 an a été de 12% dans le groupe infliximab 5 mg/kg (NS versus placebo), 8% dans le groupe 10 mg/kg (p versus placebo =0,007), 10% dans le groupe combiné 5 et 10 mg/kg (p versus placebo =0,02) versus 17% dans le groupe placebo. A noter que seule la posologie 5 mg/kg a été retenue par l'AMM européenne dans la RCH. Le taux d'hospitalisation liée à la RCH (critère secondaire) pour 100 patients-année a été de 21 dans le groupe infliximab 5 mg/kg (p =0,02 versus placebo), 19 dans le groupe 10 mg/kg (p =0,007), 20 dans le groupe combiné 5 et 10 mg/kg (p =0,003) versus 40 dans le groupe placebo

9.1.4 Données complémentaires

Colombel et al 2011⁸

Il s'agit d'une analyse groupée des données des études ACT1 et ACT2 qui a montré qu'un score endoscopique faible (0 à 1), chez les patients traités par infliximab, était associé à une probabilité faible de progression vers une colectomie.

Méta-analyse Huang et al 2011⁹

À partir des données des essais cliniques pivots ayant déjà été évalués par la Commission, cette méta-analyse a confirmé l'efficacité supérieure de l'infliximab et de l'adalimumab dans le traitement de la RCH modérée à sévère par rapport aux traitements contrôles (placebo et prednisolone).

Au total, ces données sont peu pertinentes dans le cadre de cette réévaluation car n'apportant pas d'information nouvelle par rapport à celles déjà analysées par la Commission.

9.1.5 Méta-analyse de comparaison en réseau des anti-TNF dans la RCH

Cette méta-analyse a été effectuée par le laboratoire et évaluée par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription du golimumab-SIMPONI dans la RCH. Pour rappel, ses conclusions étaient les suivantes : « Le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte du golimumab à l'infliximab et à l'adalimumab. Cependant cette comparaison indirecte est purement exploratoire et ne permet pas de conclure, faute de garantie d'une puissance suffisante, à une efficacité et/ou une tolérance comparable du golimumab et de l'infliximab et par conséquent de hiérarchiser ces traitements. ».

¹⁸ Cet index de qualité de vie, spécifique aux MICI, comporte 32 questions remplies par les patients et couvrant 4 domaines : les symptômes digestifs (10 items), les signes généraux (5 items), l'état émotionnel (12 items) et le retentissement sur la vie sociale (5 items). Chaque item est mesuré selon la technique de Likert.

9.1.6 Etudes observationnelles

Etudes françaises

Ces études rétrospectives ont été réalisées à partir de dossiers de patients souffrant de RCH et traités par infliximab, issus de 5 centres de référence français (Nancy, Nice, Pessac, Saint-Etienne et Lyon).

Analyse Oussalah et al de 2010¹¹

L'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance à court et long terme d'un traitement par infliximab chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de RCH et de définir les facteurs prédictifs des événements suivants : absence de réponse initiale à l'infliximab, optimisation du traitement par infliximab, échec à l'infliximab, taux de colectomie et fréquence des hospitalisations liées à la RCH.

Entre le 06 janvier 2000 et le 25 août 2009, tous les patients ayant une RCH et ayant reçu au moins une perfusion d'infliximab ont été inclus. Un total de 191 patients a été inclus. La durée médiane de suivi des patients a été de 18 (8-32) mois. Le taux d'absence de réponse primaire à l'infliximab a été de 22% (IC95%: [16,1 ; 27,9], n=42). Le taux d'hémoglobine $\leq 9,4$ g/dL à l'instauration du traitement a été identifié comme étant un facteur prédictif de l'absence de réponse primaire à l'infliximab (OR=4,35 ; IC 95%: [1,81 ; 10,42] ; p=0,001). L'absence de réponse initiale au traitement par infliximab multipliait par 7 le risque de colectomie et par 4 le risque d'hospitalisation.

Analyse Laharie 2013¹²

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer en vraie vie l'impact de la cicatrisation muqueuse sur le devenir à long terme des patients et notamment le taux de colectomie chez des patients traités par infliximab pendant plus d'1 an et d'estimer le taux d'échec à l'infliximab selon la réponse initiale au traitement par infliximab ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de l'échec au traitement et du recours à la colectomie.

Soixante-trois (63) patients ont été inclus dans l'analyse. Une cicatrisation de la muqueuse après traitement a été observée chez 30 (48%) patients. La durée médiane de suivi a été de 27 [3-79] mois. Pendant la période de suivi, 14 (22%) patients ont subi une colectomie. Le seul facteur prédictif de la colectomie identifié en analyse multivariée était l'absence de cicatrisation de la muqueuse (sous-score endoscopique Mayo de 2-3) : OR=18,01 (IC95% [1,58 ; 204,92], p=0,020). Les auteurs ont conclu que l'obtention d'une cicatrisation de la muqueuse après traitement par l'infliximab était associée à un meilleur devenir à long terme avec un taux significativement plus faible de colectomie.

Etude Belge¹³ monocentrique (Ferrante et al)

Cette étude avait pour objectif de décrire le devenir clinique à long terme des patients souffrant de RCH réfractaire, traités par infliximab et d'identifier les facteurs prédictifs d'une réponse clinique soutenue et du recours à la colectomie.

Cent vingt et un patients ont été inclus et suivis pendant une durée médiane de 33 (17,0–49,8) mois.

Une réponse clinique a été observée chez 81 patients (67%) traités par infliximab. Vingt et un patients (17%) ont subi une colectomie durant le suivi. Le temps médian jusqu'à la colectomie était de 7,6 mois (2,4–20,7). Les facteurs prédictifs du recours à la colectomie étaient l'absence de réponse clinique à court terme, un taux élevé de protéine C-réactive ≥ 5 mg/L à l'inclusion et des antécédents de traitement par ciclosporine et/ou corticostéroïdes intraveineux.

Etude anglaise¹⁴, monocentrique (Halpin et al)

Cette étude a confirmé l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des poussées aiguës sévères de RCH. Quarante-quatre (44) patients hospitalisés ayant reçu au moins une perfusion d'infliximab entre Mai 2006 et Janvier 2012, en échec après un traitement corticoïdes par voie IV ont été inclus. La durée médiane de suivi des patients a été de 396 jours.

Parmi les 35 patients (79,5%) ayant eu une réponse initiale à l'infliximab, 29 (82,9%) n'ont pas été colectomisés pendant le suivi et 25 (56,8%) étaient en rémission sans corticoïdes à la fin du suivi.

Données issues du registre OPUS

Le registre OPUS, mis en place dans le cadre du plan de gestion de risques a pour objectif principal de collecter des données de tolérance à long terme (5 ans) dans la RCH modérée à sévère de l'adulte. Il a débuté le 30 mai 2007 et devrait se terminer le 31 octobre 2017 (date du rapport final).

Les critères secondaires comportent des données de morbidité liées à la RCH, notamment l'incidence de colectomie et des dysplasies coliques, état général, activité de la maladie sur le score Mayo, le questionnaire IBDQ, l'activité journalière, le nombre et la durée des hospitalisations pour RCH et le nombre et les motifs d'intervention chirurgicale pour RCH.

Cependant, ces données susceptibles de permettre l'appréciation de l'efficacité en vie réelle de l'infliximab dans le traitement de la RCH n'ont pas été fournies dans le rapport présenté. Le prochain rapport intermédiaire est prévu le 31 octobre 2014.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié ni dans les PSUR fournis couvrant 2011 et 2012, ni dans les études fournies.

Données d'extension des études ACT1 et ACT2

Durant la phase d'extension des études ACT-1 et ACT-2 (durée moyenne de suivi de 2,16 ans, 230 patients), la proportion d'événements indésirables (EI) a été de 506 pour 100 patients-année dont 21 EI graves pour 100 patients-année. La proportion des infections a été de 99 pour 100 patients-année. Un patient est décédé suite à une pneumonie à histoplasme, ce patient avait été traité par azathioprine et mesalazine. Cinq (5) cancers ont été rapportés et 32 patients ont eu des anticorps-anti-infliximab.

Données issues du registre OPUS

Ces données sont issues d'une analyse intermédiaire (durée médiane de suivi de 18 mois pour les patients du groupe REMICADE) du registre OPUS dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à 5 ans de l'infliximab dans le traitement de la RCH modérée à sévère de l'adulte, et notamment l'incidence des cancers colorectaux. Par rapport à un groupe contrôle de patients recevant un traitement standard (traitement de la RCH autre que l'infliximab) pour leur RCH, le traitement par REMICADE n'a pas été associé à la survenue d'EI et d'EIG inattendus.

La fréquence des infections était plus élevée dans les groupes de patients traités par REMICADE par rapport aux patients du groupe ayant reçu le traitement standard¹⁹ (HR=1,67 IC95% : [1,06 ; 2,63], p=0,026). La fréquence de survenue d'une tumeur maligne, d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'une affection hépatobiliaire n'était pas statistiquement différente dans les groupes REMICADE par rapport au groupe de traitement standard.

09.3 Résumé & discussion

L'analyse des nouvelles données disponibles depuis l'évaluation de 2007 confirme l'efficacité et la tolérance de l'infliximab dans le traitement de la RCH de l'adulte. Elles ne remettent pas en cause les précédentes conclusions de la Commission.

Les données intermédiaires présentées issues du registre OPUS sont limitées et n'apportent que des données de tolérance avec une durée médiane de suivi de 18 mois. Il importe que le recueil des données d'efficacité soit réalisé conformément au protocole afin de répondre de manière

¹⁹ Traitement de la RCH non biothérapie

satisfaisante à la demande de la Commission (formulée dans son avis de 2007) 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 termes et la tolérance à long terme de l'infliximab dans le traitement de la RCH.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

REMICADE (infliximab) conserve sa place de traitement de deuxième intention de 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.

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) 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.

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (2 alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie : l'adalimumab et le golimumab).

► REMICADE 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 :

La rectocolite hémorragique est une maladie grave et invalidante du fait de son apparition précoce (elle touche en majorité des adultes jeunes) et du fait de son caractère chronique. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications (colites aiguës, dysplasie, cancer du colon) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social. Le poids sur la santé publique représenté par la rectocolite hémorragique peut donc être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population, plus restreinte définie par l'indication (patients ayant une forme modérée à sévère non tolérants ou non répondeurs à un traitement incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique constitue 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, Préconisation du HCSP pour la poursuite du Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

D'après les données actualisées issues de l'étude d'extension des 2 essais pivots, un maintien de l'efficacité du traitement par infliximab en termes de morbidité (activité de la maladie mesurée par le score PGA) et de qualité de vie (score IBDQ) est observé à plus

long terme malgré un nombre important de perdus de vue. Ces données restent à confirmer en pratique médicale courante avec les résultats définitifs de l'étude OPUS. En effet, le rapport intermédiaire de cette étude n'apporte pas d'éléments sur les critères d'efficacité.

Seules des données rassurantes sur la tolérance, avec une durée médiane de traitement de 18 mois, sont présentées ce qui reste insuffisant pour évaluer la tolérance à long terme, notamment carcinologique, en pratique médicale courante.

L'impact du traitement sur le recours à la chirurgie (colectomie) reste peu documenté⁷ notamment à long terme. L'analyse des données d'hospitalisation du PMSI comparant les délais entre une 1ère endoscopie et une colectomie chez les patients recevant de l'infliximab ou une chimiothérapie versus les patients non traités par aucun de ces traitements est purement exploratoire et ne permet pas d'évaluer l'impact de l'infliximab sur le recours à la chirurgie.

Ainsi, au vu des nouvelles données disponibles, l'impact de REMICADE sur la santé publique dans cette indication reste faible dans l'attente des résultats définitifs d'efficacité et de tolérance en vie réelle du registre OPUS.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REMICADE 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.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte les données disponibles, la Commission de la transparence confirme l'ASMR attribuée en 2007 à REMICADE dans le traitement de la RCH à savoir : une amélioration du service médical rendu **importante de niveau II**, chez les patients atteints de rectocolite hémorragique qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

011.3 Population cible

Selon son AMM, la population susceptible d'être traitée par REMICADE est constituée par les patients adultes ayant une RCH active modérée à sévère et n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Selon les données de l'assurance maladie relatives à l'ALD 24 pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, au 31 décembre 2011, le taux de prévalence de la RCH serait de 96 pour 100 000 habitants correspondant à environ 63 000 patients en France.

Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF.

En conclusion :

La population cible de REMICADE dans la RCH de l'adulte, active, modérée à sévère en échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs peut être estimée à environ 9 450 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la RCH et aux posologies de l'AMM.

► Demandes de données

Comme demandé dans son avis de 2007, la Commission de la transparence souhaite 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 termes et la tolérance à long terme de l'infliximab dans le traitement de la RCH et ce dès mise à disposition du rapport final du registre OPUS prévu pour le 31 octobre 2017.