

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

INFLIXIMAB

dans le

**TRAITEMENT DE LA MALADIE DE TAKAYASU REFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS
CONVENTIONNELS**

**Novembre 2018
V3**

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 01 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>MSD France</p> <p>34, avenue Léonard de Vinci 92400 Courbevoie</p> <p>Tél : 01 80 46 40 00 Fax : 01 80 46 40 01</p>
	<p>Biogaran</p> <p>15 Boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex</p> <p>Tél : 01 41 37 95 95 Fax : 01 40 97 00 12</p>
	<p>Biogen France SAS</p> <p>1 passerelle des reflets, Tour CBX, 92913 Paris La Défense Cedex– France.</p> <p>Tél : 01 41 37 95 95 Fax : 01 40 97 00 12</p>
	<p>Pfizer PFE France</p> <p>23-25 Avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris</p> <p>Tél : 01 58 07 30 00 Fax : 01 58 07 58 80</p>

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. L'INFLIXIMAB

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α .

Différentes spécialités contenant de l'infliximab coexistent dans les mêmes indications et sont autorisées dans le cadre de leur AMM dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Pour plus de précision sur les indications, consulter la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

En France, ces spécialités sont réservées à l'usage hospitalier, c'est-à-dire que la prescription, la dispensation et l'administration de ces médicaments doivent être réalisées en milieu hospitalier.

Par ailleurs, ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion de risque européen qui comprend notamment :

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

2. L'INFLIXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE TAKAYASU

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

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

et les spécialités identifiées comme biologiques similaires et inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-10-2 du code de la santé publique

L'ANSM a élaboré, en concertation avec les laboratoires exploitant des médicaments à base d'infliximab, une RTU visant à sécuriser l'utilisation de l'infliximab dans le traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité de l'infliximab (cf. argumentaire, Annexe III).

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

Indication de la RTU :

Traitement de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa (cf Annexe II, Fiche d'initiation) et résistant* aux traitements conventionnels (corticoïdes et immunosuppresseurs).

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

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

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

Posologie :

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

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

Contre-indications :

- Patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines, ou à l'un des excipients.
- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès, et infections opportunistes.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA).

Précautions d'emploi :

Se reporter au RCP annexé à l'AMM de la spécialité (cf base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

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

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

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

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

Conditions de prescription et de délivrance :

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

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

ANNEXE II : Fiche d'initiation

ANNEXE III : Argumentaire

ANNEXE IV : Note d'information à l'attention des patients

ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES ET DE RECUEIL DES DONNEES

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation (cf Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par infliximab pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite J1 : Fiche d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription (résistance à la prescription d'au moins un immunosuppresseur en association à la corticothérapie) (cf. 2. du protocole) ;
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP) ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient, la notice d'information du produit ainsi que la carte de signalement patient ;
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. annexe II) ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur doit le signaler dès que possible directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable), (cf. modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans le cadre de la présente RTU sont saisies par le médecin prescripteur dans la fiche d'initiation (annexe II) et adressées à la société EXYSTAT, prestataire retenu par les laboratoires pour la saisie et l'analyse des données.

Les fiches d'initiation devront être adressées par les médecins prescripteurs à la société EXYSTAT par courrier ou fax aux coordonnées suivantes :

Société EXYSTAT
4, rue Ernest Renan
92240 Malakoff
Fax : 01.78.76.94.40

La saisie des données de la fiche d'initiation des patients par les professionnels de santé est fortement recommandée.

Ces données feront l'objet de rapports périodiques annuels élaborés par les laboratoires et transmis à l'ANSM. Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément aux dispositions de la réglementation applicable en matière de protection des données (en ce y compris le Règlement 2016/679/UE et la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Cependant, si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne pourra pas s'inscrire dans le cadre de la RTU et sera réalisée uniquement sur décision du médecin prescripteur et sous sa seule responsabilité.

ANNEXE II

FICHE D'INITIATION

**Recommandation Temporaire d'Utilisation
Infliximab
Maladie de Takayasu**

Initiales patient : -
Nom Prénom

Fiche d'initiation (initiation de traitement ou traitement déjà en cours)
1/3

Date de la visite : | | | 20 | | |

RENSEIGNEMENTS PATIENT : Date de naissance : | | | (mois/année)

Sexe : Masculin Féminin Taille : cm Poids : kg

HISTOIRE DE LA MALADIE DE TAKAYASU Date du diagnostic : | | | | |

Critères d'Ishikawa :

Critère obligatoire : Age < 40 ans.

Critères majeurs :

- atteinte sous-clavière post-vertébrale gauche : Oui Non
- atteinte sous-clavière post-vertébrale droite : Oui Non

Critères mineurs :

- VS > 20 mm Oui Non
- carotidodynie Oui Non
- hypertension artérielle Oui Non
- insuffisance cardiaque ou ectasie annulo-aortique Oui Non
- atteinte artérielle pulmonaire Oui Non
- atteinte carotide primitive gauche Oui Non
- atteinte du tronc artériel brachio-céphalique Oui Non
- atteinte de l'aorte thoracique descendante Oui Non
- atteinte de l'aorte abdominale Oui Non

(Le critère obligatoire + 2 critères majeurs ou + 1 critère majeur et ≥ 2 critères mineurs ou + ≥ 4 critères mineurs rendent le diagnostic de maladie de Takayasu hautement probable)

Critères du NIH d'activité de la maladie de Takayasu :

Les critères d'activité de la maladie ont été définis par l'apparition récente ou l'aggravation d'au moins 2 des critères suivants :

- signes d'ischémie ou d'inflammation vasculaire (claudication d'un membre, disparition d'un pouls, souffle ou douleur vasculaire, carotidodynie) : Oui Non
- anomalies angiographiques : Oui Non
- symptômes systémiques non attribuables à d'autres événements (fièvre, arthralgies, myalgies) : Oui Non
- accélération de la Vitesse de Sédimentation : Oui Non

Traitements antérieurs de la maladie de Takayasu :

.....Date de début | | | Date de fin : | | |

.....Date de début | | | Date de fin : | | |

.....Date de début | | | Date de fin : | | |

.....Date de début | | | Date de fin : | | |

Antécédents médicaux à l'initiation du traitement :

- aucun
- tuberculose : _____
- pathologies cardiovasculaires, préciser : _____
- autre (préciser) : _____

**Recommandation Temporaire d'Utilisation
Infliximab
Maladie de Takayasu**

Initiales patient : -
Nom Prénom

**Fiche d'initiation (initiation de traitement ou traitement déjà en cours)
2/3**

Pour les nouveaux patients :

A réaliser avant l'instauration du traitement par infliximab :

Dépistage de la tuberculose : Date : Radiographie IDR IGRA

Résultat: Pas de tuberculose détectable Tuberculose latente/active

Si un traitement antituberculeux a été institué :

- Date d'initiation du traitement antituberculeux :

- Date de fin du traitement antituberculeux :

EXAMENS PARA-CLINIQUES :

↻ **Scanner thoraco-abdominal :** Oui Non

ou

↻ **Angio IRM thoraco-abdominale :** Oui Non

↻ **Echocardiographie :** Oui Non

↻ **Echographie vasculaire :** Oui Non

↻ **PET-scan :** Oui Non

↻ **Artériographie :** Oui Non

BILAN BIOLOGIQUE :

↻ **Bilan biologique sanguin à l'initiation du traitement** (hémogramme, VS, CRP, bilan hépatique) :

Hémogramme Normal Anormal Non fait/Non disponible

VS Normal Anormal Non fait/Non disponible

CRP Normal Anormal Non fait/Non disponible

Bilan hépatique Normal Anormal Non fait/Non disponible

TRAITEMENTS

Infliximab: - traitement débuté avant l'entrée du patient dans la RTU Oui* Non

- traitement débuté dans le cadre de la RTU Oui Non

*dans ce cas, date de la 1^{ère} administration d'infliximab : 20

Posologie d'infliximab: totale en mg en mg / kg

Cocher la spécialité qui aura été réellement administrée :

FLIXABI® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

INFLECTRA® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

REMSIMA® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion

Autre (préciser): _____

**Recommandation Temporaire d'Utilisation
Infliximab
Maladie de Takayasu**

Initiales patient : -
Nom Prénom

**Fiche d'initiation (initiation de traitement ou traitement déjà en cours)
3/3**

Traitements concomitants

Nom	Posologie : préciser par jour, ou par semaine	Date de début	Date de fin ou en cours (EC)

Nom Etablissement :

Adresse Etablissement :

Service :

Nom médecin Prescripteur :

Date : | | | 20 | |

Signature :

Transmettre cette fiche dès que possible à la société EXYSTAT par courrier ou par fax :

**Société EXYSTAT
4, rue Ernest Renan
92240 Malakoff
Fax : 01.78.76.94.40**

Dans le cadre de la RTU Infliximab, un traitement de vos données personnelles (votre nom et vos coordonnées professionnelles) sera réalisé pour la gestion des fiches d'initiation de traitement et des contacts relatifs à cette RTU. Ce traitement est fondé sur l'intérêt public associé à la RTU mise en place par les 4 laboratoires afin d'assurer la sécurité des médicaments et le respect de leurs obligations légales applicables.

Les responsables de ce traitement sont les 4 laboratoires exploitant des médicaments à base d'infliximab, engagés dans cette RTU: BIOGARAN, BIOGEN France SAS, MSD France et PFIZER PFE France (dont les coordonnées respectives sont rappelées dans le protocole) Vos données ne feront pas l'objet d'un transfert hors de l'Europe et seront uniquement accessibles aux services internes et aux personnes mandatées par les 4 laboratoires pour la gestion de cette RTU, ainsi qu'aux Autorités de Santé compétentes.

Vos données seront conservées en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par la réglementation, puis seront archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

Conformément aux dispositions de la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez sur les données vous concernant d'un droit d'accès, d'un droit de rectification, d'un droit à l'effacement, d'un droit à la limitation du traitement et d'un droit d'opposition au traitement de vos données. Vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé au Délégué à la Protection des Données Personnelles du (ou des) Laboratoire(s) dont les coordonnées figurent en 1ere page du protocole, ou

- Par mail pour MSD France : dpo-France@msd.com
- Pour PFIZER PFE FRANCE, vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé à la direction juridique ou à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact>. Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Vous disposez, par ailleurs, du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), notamment sur son site internet www.cnil.fr ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07

Transferts hors Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts BIOGARAN, BIOGEN France SAS, MSD France et PFIZER PFE FRANCE peuvent être amenés à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si celui-ci est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Annexe III

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE L'INFLIXIMAB DANS LA MALADIE DE TAKAYASU

La maladie de Takayasu est une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre qui atteint avec prédilection l'aorte et ses principales branches. Il s'agit d'une maladie rare : la prévalence est estimée à 0.06/10 000 selon le portail de référence Orphanet. L'épaississement de la paroi vasculaire (média-adventicielle) aboutit progressivement à des sténoses, des thromboses et parfois au développement d'anévrismes. Les manifestations sont polymorphes et le pronostic est lié à l'existence de complications secondaires au retentissement des sténoses/occlusions artérielles (rétinopathie, hypertension artérielle, anévrisme, insuffisance aortique).

La maladie de Takayasu touche des sujets jeunes entre 15 et 40 ans, avec une nette prédominance féminine (revue dans 1). Le traitement de première ligne des phases inflammatoires ou évolutives de la maladie est la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par jour de prednisone pendant un mois, suivie d'une décroissance sur environ un an. Le taux de corticorésistance est élevé et avoisine les 30 à 40%. Des immunosuppresseurs ont été testés dans de courtes séries non randomisées (azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, cyclophosphamide, mycophénolate mofetil). Lorsque la corticothérapie est insuffisante pour obtenir une rémission, l'adjonction d'un immunosuppresseur permet de contrôler la maladie chez un peu moins de la moitié des patients qui restent évolutifs ou dépendant de doses de corticoïdes élevées. L'association avec une maladie de Crohn (qui est l'une des indications de l'AMM des spécialités contenant de l'infliximab) est classique et assez bien décrite (revue dans 2).

L'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Takayasu repose sur des études rétrospectives ou séries de cas cliniques (revue dans 3).

Dans une série ouverte initiale d'Hoffman (2004) chez 8 patients traités par infliximab, il a été observé une rémission clinique chez 67% et une rémission partielle chez 27% des patients (7 autres patients ayant reçu de l'etanercept) (4). Les principales études de la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous.

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

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation et Résultats
Comar- mond (2012) (ref. 3) Revue de la littérature	Rétrospective : N = 84 patients avec une maladie de Takayasu réfractaire à un traitement corticoïdes + IS . méthotrexate : n = 25 . azathioprine : n = 25 . cyclophosphamide : n = 24 . MMF : n = 8 . ciclosporine A : n = 5 <u>Age médian</u> : 28.5 ans	En 1 ^{ère} intention Infliximab : 5 mg/kg : n = 68 Etanercept : n = 16 + méthotrexate (64.5%) ou azathioprine (30%) ou cyclophosphamide (28.5%) ou MMF (9.5%)	10 mois (médiane)	Répondeurs RC : n = 31/84 (37%) RP : n = 45/84 (53.5%) Non répondeurs : n = 8/84 (9.5%) ↑ de la dose d'anti-TNF : n = 27/84 (32%) Changement d'anti-TNF : n = 15/84 (18%) Réduction de la dose de corticoïdes : n = 41/79 (52%) ↓ S (p < 0.0001) Arrêt des corticoïdes : n = 31/77 (40%) Effets indésirables à M10 : n = 17/84 (20%) complications infectieuses entraînant l'arrêt du ttt dans n = 8 cas.
Molloy (2008) (ref. 5)	Rétrospective : N = 25 patients réfractaires aux traitements conventionnels (corticoïdes et IS) <u>Age moyen</u> : 35 ans	Infliximab : 5 mg/kg toutes les 6 sem n = 21 pdt 28 mois (médiane) Ou étanercept : n = 9 pdt 28 mois (médiane) dont 5 patients seront ensuite traités par infliximab + corticoïdes ± IS : n = 18	28 mois	- Rémission et arrêt de la prednisone sur une durée de 10 mois : n = 15/25 (60%) - Dose de prednisone < 10 mg/j : n = 7/25 (28%) - Arrêt ou réduction des doses d'IS : n = 9/18 (50%) Arrêt : n = 4/9 Réduction des doses : n = 5/9
Schmidt (2012) (ref. 6)	Rétrospective : N = 20 patients traités par la prednisone + IS . azathioprine : n = 5 . méthotrexate : n = 18 . MMF : n = 3 . cyclophosphamide : n = 3 <u>Age moyen</u> : 33 ans	. Infliximab 3 mg/kg pdt 8 sem puis 3-7 mg/kg toutes les 4-6 sem : n = 17 . adalimumab : n = 2 . étanercept : n = 1 ± méthotrexate (n = 14), azathioprine (n = 2) ± corticoïdes (n = 14) pdt 23 mois (médiane)		- Rémission : n = 18/20 (90%) - Maintien de la rémission à 17.2 mois : n = 10/20 (50%) - Prednisone < 10 mg : n = 10/12 (83%) - Arrêt de la prednisone : n = 7/14 (50%) - Rechutes : n = 6/18 (33%) Arrêt des anti-TNF : n = 12/20 (55%) : rechute (33%), pas d'effet sur la maladie, pas de réduction de la dose des corticoïdes, effets indésirables (20%) : infection postopératoire, adénocarcinome pancréatique, maladie sérique, intolérance
Mekinian (2012) (ref. 7)	Rétrospective, multicentrique : N = 15 patients réfractaires aux traitements conventionnels (corticoïdes, méthotrexate, azathioprine, MMF) <u>Age moyen</u> : 41 ans	Infliximab : 3-5 mg/kg toutes les 4-8 sem + prednisone : 20 mg/j + méthotrexate : n = 7 Ou azathioprine : n = 4	43 mois	RP : A M3: n = 13/15 (87%) A M6: n = 10/13 (77%) A M12: n = 8/11 (73%) - Activité clinique et biologique dans les 3 mois : ↓ S (p < 0.05) - Réduction de la dose des corticoïdes : ↓ S (p < 0.05) - CRP : ↓ S (p < 0.05) - Effets indésirables : réactions à la perfusion (n = 2), tuberculose pulmonaire (n = 1), infection bactérienne sévère (n = 1)
Karageor-gaki (2007) (ref. 8)	Série de cas : N = 4 patients dont 3 réfractaires à d'autres traitements (corticoïdes,	Infliximab : 3 mg/kg IV à S0, S2, S6 et toutes les 8 sem Puis 5 mg/kg : n = 2 répondeurs	2 ans	- Rémission : n = 4/4 - Maintien de la rémission pdt 2 ans : n = 2/3 - Rechutes : n = 3/4

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation et Résultats
	azathioprine, MMF, méthotrexate)	+ méthotrexate ou azathioprine		
Filocamo (2008) (ref. 9)	Cas rapportés : N = 4 patients en 1 ^{ère} intention (n = 1) ou en cas de rechute aux traitements conventionnels (n = 3)	Infliximab : 5 mg/kg à S0, S2, S6 et toutes les 8 sem + méthotrexate : 15 mg/m ² /sem Ou azathioprine : 2 mg/kg/j ± corticoïdes Adalimumab : 24 mg/m ² toutes les 2 sem : n = 2		RC : n = 2/4 (50%) RP : n = 2/4 (50%)
Della Rossa (2005) (ref. 10)	Cas rapportés : N = 2 patients réfractaires aux corticoïdes et IS	Infliximab : 3 mg/kg à S0, S2, S4 et toutes les 8 sem + méthotrexate : 15 mg/sem ± corticoïdes		<u>Patient n°1</u> : suivi pdt 8 mois, amélioration clinique et pas de progression de la maladie <u>Patient n°2</u> : amélioration clinique, disparition de l'inflammation et stabilisation des lésions vasculaires. ↓ des doses des corticoïdes puis arrêt des corticoïdes
Tanaka (2006) (ref. 11)	Cas rapporté : N = 1 patient non répondeur à un traitement par méthotrexate et glucocorticoïdes	Infliximab : 3 mg/kg + corticoïdes		CRP : ↓ Dose des corticoïdes : ↓ Pas de rechute

IS : immunosuppresseurs , MMF : mycophénolate mofétil

Depuis 2004, moins d'une centaine de patients ont été traités par anti-TNF α dans cette indication. L'infliximab est la thérapeutique anti-TNF α qui a été la plus étudiée (81% de la totalité des patients). Les données suivantes sont issues de l'analyse de la littérature (3) :

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

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

- Methotrexate (n=58, 69%)
- Azathioprine (n=25, 30%)
- Cyclophosphamide (n=24, 28,5%)
- Mycophenolate mofetil (n=8, 9,5%)
- Ciclosporine A (n=5, 6%)
- Méasalazine (n=4, 5%) (en raison d'une maladie de Crohn associée)
- Tacrolimus (n=3, 3,5%)

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

Parmi les 84 patients analysables, 31 (37%) ont présenté une rémission complète et 45 (53,5%) ont eu une réponse partielle. Il y a eu 9,5% de non-répondeurs. La médiane de la plus basse dose journalière de prednisone nécessaire au maintien de la rémission avant traitement anti-TNF α est de 20 mg/jour versus 4 mg/jour après traitement. Au total la prednisone a pu être arrêtée chez 31 patients sur 77 (40%) et diminuée chez 41 patients sur 79 (52%), après traitement anti-TNF α . De même, les paramètres inflammatoires biologiques (VS et CRP) sont significativement améliorés après traitement par anti-TNF α . Vingt-sept patients (32%) ont dû augmenter leur dose d'anti-TNF α en raison

d'une maladie non contrôlée. Quinze patients (18%) ont dû changer de molécule anti-TNF α , dont 13 pour manque d'efficacité et 2 pour des effets secondaires (réactions allergiques avec infliximab). Parmi les 13 patients qui ont reçu une seconde ligne d'anti-TNF α , huit d'entre eux ont eu une rémission et 5 n'ont pas répondu.

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

Conclusion

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

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

Références bibliographiques

1. Mirault T, Emmerich J. Maladie de Takayasu. Comment la prendre en charge ? Presse Médicale 2012; 41:975-85.
2. Reny JL, Paul JF, Lefèbvre C, Champion K, Emmerich J, Blétry O, Piette JC, Fiessinger JN. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. Ann Med Interne 2003;154:85-90.
3. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, Cacoub P, Saadoun D. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. Autoimmun Rev 2012;11:678-84.
4. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DL, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 2004;50:2296-304.
5. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis 2008 ;67:1567-9.
6. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. Arthritis Care Res 2012;64:1079-83.
7. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, Federici L, Berthier S, Fiessinger JN, Godeau B, Marie I, Guillevin L, Hamidou M, Fain O; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Société Nationale Française de Médecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. Rheumatology 2012;51:882-6.
8. Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, Skopouli FN. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? Clin Rheumatol. 2007;26:984-7.
9. Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, Loy A, Malattia C, Ravelli A, Martini A. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. J Pediatr. 2008;153:432-4.
10. Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, Neglia D, Bombardieri S. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? Rheumatology 2005;44:1074-5.
11. Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. Intern Med 2006;45:313-6.

Annexe IV

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) d'Infliximab

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par Infliximab dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel
- les modalités de signalement des effets indésirables.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, l'infliximab est disponible pour le traitement de la maladie de Takayasu.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte sont collectées et font l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation des médicaments à base d'infliximab en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice. Un résumé de ces rapports est périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Ces données confidentielles seront transmises au prestataire choisi pour le compte des laboratoires concernés et feront l'objet d'un traitement informatisé répondant à une obligation légale.

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux 4 laboratoires, responsables de traitement, et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Les 4 laboratoires traitent vos données en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018.

Dans ce cadre, chacun des laboratoires a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante :

- *BIOGARAN : 15 Boulevard Charles de Gaulle, 92707 Colombes Cedex*
- *BIOGEN France SAS : 1 passerelle des reflets, Tour CBX, 92913 Paris La Défense Cedex– France*
- *MSD France : dpo-France@msd.com*
- *Pfizer PFE France : privacy.officer@pfizer.com*

Finalité

Le traitement de vos données a pour finalités la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions du médicament dans le cadre défini par l'article L.5121-12-1 du Code de la santé publique.

Confidentialité

Vous ne serez identifié que par les 2 premières lettres de votre nom et par la 1 première lettre de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance.

Données collectées

Votre médecin, sous couvert du secret médical, collectera des données vous concernant qui sont pertinentes et nécessaires pour assurer le suivi de cette prescription : initiales de votre nom et prénom, mois et année de naissance, sexe, poids, caractéristiques et critères de votre maladie, antécédents médicaux et traitements antérieurs, résultats biologiques et examens paracliniques précédents l'initiation du traitement de la RTU ainsi que vos traitements.

Destinataires

Les données sont traitées par l'équipe de soins en charge de votre suivi ainsi que le pharmacien hospitalier.

Ont accès aux données traitées les services suivants de BIOGARAN, BIOGEN France SAS, MSD France et PFIZER PFE France:

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient BIOGARAN, BIOGEN France SAS, MSD France et PFIZER PFE FRANCE ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison. Ainsi, les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de l'INFLIXIMAB avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice en charge du suivi de cette RTU.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

Transferts hors Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts BIOGARAN, BIOGEN France SAS, MSD France et PFIZER PFE FRANCE peuvent être amenés à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si celui-ci est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Durée de conservation

Vos données seront conservées en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par notre réglementation, puis seront archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

Exercice de vos droits

Conformément aux dispositions de la réglementation applicable en matière de protection des données (en ce y compris le Règlement 2016/679/UE et la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), vous disposez, sur les données vous concernant, d'un droit d'accès, d'un droit de rectification et d'un droit à la limitation du traitement de vos données dans les conditions requises par la loi. Vous pouvez exercer ces droits, à n'importe quel moment, auprès de votre médecin prescripteur. En effet, les 4 laboratoires ne disposent pas de votre identité.

Vous disposez, par ailleurs, du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sur son site internet www.cnil.fr ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par Infliximab est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

3) Informations sur l'infliximab

Les spécialités à base d'infliximab disposent d'une AMM pour le traitement des patients atteints de pathologies diverses : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la maladie de Takayasu sont seulement présumées à ce jour.

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice d'information destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer, ainsi que la présente note d'information, à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter. Ce médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre de son AMM, votre médecin vous remettra aussi une carte de signalement patient.

Par ailleurs, des documents permettant de vous sensibiliser sur les risques potentiels liés à l'utilisation de l'infliximab ont été mis en place par les laboratoires. Ces documents sont disponibles sur demande auprès des services d'Information Médicale de chaque laboratoire participant à la RTU :

- MSD France - Information Médicale : Tél. 01 80 46 40 40 ou information.medicale@msd.com
- Biogaran - Information Médicale : Tél. 08 00 97 01 09
- Biogen - Information Médicale : Tél. 01 77 69 68 14 ou medinfo_biogen@quintiles.com
- Pfizer France - Information médicale : Tél. 01 58 07 34 40

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patients (voir ci-après) au CRPV dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont citées à la fin du formulaire et également disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe V

RAPPEL SUR LES MODALITES DE RECUEIL DES EFFETS INDESIRABLES ET DE DECLARATION D'EXPOSITION AU COURS DE LA GROSSESSE

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire ci-après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (Rubrique : Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'événements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ci-après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (Rubrique : Déclarer un effet indésirable).

La prescription de l'infliximab dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au CRPV dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable).

Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

DISPOSITIONS LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES RELATIVES A LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable. Dans le cas présent, la RTU est renouvelée pour 1 an à compter du 28 octobre 2018.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions d'utilisation faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- La fiche d'initiation des patients traités dans le cadre de la RTU (cf Annexe II)
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'infliximab dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une note d'information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation des médicaments dans le cadre de la RTU (cf. annexe IV).
Le patient peut également consulter la notice et la carte de signalement patient annexés à l'AMM, présents dans les boîtes et également consultables sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques des spécialités à base d'infliximab, des Mesures Additionnelles de Réduction du Risque ont été mises en place par les laboratoires. Ces mesures comportent des documents destinés aux professionnels de santé et aux patients afin de les sensibiliser sur les risques potentiels liés à l'utilisation de l'infliximab. Ces documents sont disponibles sur demande auprès des services d'Information Médicale des laboratoires participant à la RTU :
 - MSD France - Information Médicale : Tél. 01 80 46 40 40 ou information.medicale@msd.com
 - Biogaran - Information Médicale : Tél. 08 00 97 01 09
 - Biogen - Information Médicale : Tél. 01 77 69 68 14 ou medinfo_biogen@quintiles.com
 - Pfizer France - Information médicale : Tél. 01 58 07 34 40
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Un exemplaire du protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par les laboratoires.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM. Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).