

Historique des AMM, des avis HAS-CT et d'inscription sur les listes

Tableau : Synthèse du parcours administratif de Remicade® et de ses biosimilaires

Spécialité	Remicade®	Remsima®	Inflectra®	Flixabi®	Zessly® (non commercialisé à ce jour)	
Date AMM	13/08/1999 27/06/2000 (PR) 15/05/2003 (SA, Crohn) 08/06/2004 (PR naïfs) 24/09/2004 (RP) 29/09/2005 (psoriasis) 28/02/2006 (RCH adulte) 30/05/2007 (Crohn pédiatrie) 20/04/2011 (Crohn modérée) 21/02/2012 (RCH pédiatrie)	10/09/2013	10/09/2013	26/05/2016	18/05/2018	
HAS/ Avis CT	<u>05/01/2000</u> (Crohn) <u>08/11/2000</u> (PR) <u>01/09/2004</u> (SA, PR, Crohn) <u>26/04/2006</u> (PR naïfs, psoriasis, RP) <u>18/07/2007</u> (RCH adulte) <u>04/03/2009</u> (Crohn pédiatrie) <u>03/10/2012</u> (Crohn adulte) <u>06/03/2013</u> (RCH pédiatrie) <u>07/05/2014</u> (RCH réévaluation) <u>20/07/2016</u> (PR réévaluation)	<u>21/01/2015</u> <u>19/10/2016</u> (PR naïf réévaluation)	<u>21/01/2015</u> <u>19/10/2016</u> (PR naïf réévaluation)	<u>29/06/2016</u> <u>19/10/2016</u> (PR naïf réévaluation)	<u>05/12/2018</u>	
Agrément aux collectivités	Inscription	JO <u>12/03/2000</u>	JO <u>23/12/2014</u>	JO <u>23/12/2014</u>	JO <u>18/10/2016</u>	<u>21/02/2019</u>
	Radiation	JO <u>10/11/2017</u> (PR L1, non précédemment traitée par DMARDs)			JO <u>09/02/2018</u> (PR L1, non précédemment traitée par DMARDs)	
Liste en sus	Inscription	JO <u>10/05/2005</u>	JO <u>23/12/2014</u>	JO <u>23/12/2014</u>	JO <u>18/10/2016</u>	<u>21/02/2019</u>
	Radiation	JO <u>23/01/2018</u> (PR L1, non précédemment traitée par DMARDs)				

• **Maladie de Crohn**

08/1999 : EMA/AMM européenne dans le traitement de la maladie de Crohn :

- **active, sévère**, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ;
- **fistulisée**, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit.

01/2000 : HAS/Avis CT / SMR important, ASMR majeure

05/2003 : EMA/Modification du libellé de l'indication dans la maladie de Crohn :

- active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; **ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré ;**
- fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (**comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive**).

09/2004 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR III (modérée)

05/2007 : EMA/AMM européenne (extension d'indication en pédiatrie) dans le traitement de la **maladie de Crohn** active, sévère, en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur, **chez les enfants 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.

03/2009 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR II (importante)

04/2011 : EMA/Modification du libellé de l'indication dans la **maladie de Crohn** (non fistulisée) active, **modérée à sévère**, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

10/2012 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR III (modérée)

07/2016 : HAS/Actualisation des référentiels « Actes et prestations ALD » pour la maladie de Crohn.

- **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

06/2000 : EMA/AMM européenne (extension d'indication) dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde**, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux médicaments modifiant la maladie, dont le méthotrexate, a été inappropriée.

11/2000 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR III (modérée)

02/2001 : EMA/modification du libellé de l'indication dans la PR active de l'adulte : « Rémicade est indiqué pour la réduction des signes et symptômes **mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles** chez les patients ayant une PR active, en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée. »

09/2004 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR II (importante)

06/2004 : EMA/AMM européenne (extension d'indication) dans le traitement de la **PR**, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez **les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.**

04/2006 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR II (importante)

06/2016 : Revue Cochrane portant sur les traitements biologiques (biothérapies) utilisées dans la PR en échec de MTX ou de DMARDs

07/2016 : HAS/Avis CT (réévaluation Remicade® dans le traitement de la PR non précédemment traitée par DMARDs) → SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale

10/2016 : HAS/Avis CT (réévaluation FLIXABI® (19/10/2016), INFLECTRA® (19/10/2016) et REMSIMA® (19/10/2016) dans le traitement de la PR non précédemment traitée par DMARDs) → SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

05/2017 : Revue Cochrane 2017 chez patients atteints de PR naïf de MTX :

- **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1** sur ACR50, qualité de vie, taux de rémission (niveau de preuve modéré) et sur la progression radiographique (niveau de preuve faible).
- **conclusions plus modérées au regard des EI graves** car interrogation sur les arrêts de traitement et sur le risque de cancer.

11/2017 : JO/Radiation de la liste des médicaments **agréés aux collectivités** de l'indication « **PR**, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, **non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD** » ([JO 10/11/2017](#) et [JO 09/02/2018](#)).

01/2018 : JO/Radiation de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge **en sus des GHS** de l'indication « **PR**, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, **non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD** » ([JO 23/01/2018](#)).

• Spondylarthrite ankylosante (SA)

05/2003 : EMA/AMM européenne (extension d'indication) dans le traitement de la **spondylarthrite ankylosante** chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

09/2004 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR II (importante)

07/2014 : HAS/Actualisation guide ALD relatif à la spondylarthrite grave

04/2015 : Revue Cochrane (niveau de preuve du bénéfice ou de l'efficacité à long terme des anti-TNFα dans la spondylarthrite ankylosante non établie)

• Rhumatisme psoriasique

09/2004 : EMA/AMM européenne (extension d'indication) dans le traitement du **rhumatisme psoriasique** actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux DMARDs.

04/2006 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR II (importante)

07/2006 : EMA/Modification du libellé de l'indication dans le **rhumatisme psoriasique** actif et évolutif chez les adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate, **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.**

- **Psoriasis en plaque**

09/2005 : EMA/AMM européenne (extension d'indication) dans le traitement du **psoriasis en plaques** modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

04/2006 : HAS/Avis CT → SMR important chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine ; ASMR III (modérée)

12/2017 : Revue Cochrane sur les traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère chez l'adulte.

- **Rectocolite hémorragique**

02/2006 : EMA/AMM européenne (extension d'indication) dans le traitement de la **rectocolite hémorragique** active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

07/2007 : HAS/Avis CT → SMR important et ASMR II (importante)

02/2012 : EMA/AMM européenne (extension d'indication en pédiatrie) dans le traitement de la **rectocolite hémorragique** active sévère **chez les enfants 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 ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

03/2013 : HAS/Avis CT (pédiatrie) → SMR important et ASMR II (importante)

05/2014 : HAS/Avis CT (réévaluation chez l'adulte) → SMR important et ASMR II (importante)

09/2015 : Revue Cochrane dans RCH et qualité de vie → études à long terme nécessaire ainsi que comparaison des biothérapies entre elles.

07/2016 : HAS/Actualisation des référentiels « Actes et prestations ALD » pour la rectocolite hémorragique évolutive.

- **Maladie de Takayasu**

07/2014 : ANSM/Octroi de la RTU pour le Remicade® dans le traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels.

10/2014 : Début du protocole d'utilisation du Remicade®, pour une durée de 3 ans dans le cadre de la RTU accordée.

01/2015 : JO / Prise en charge en sus des GHS pour une durée de 3 ans.

06/2016 : ANSM/1^{er} Rapport de synthèse sur la RTU relative à la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels.

09/2017 : ANSM/2^{ème} Rapport de synthèse sur la RTU relative à la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels.

10/2017 : ANSM/ Renouvellement de la RTU pour une durée d'un an et extension de la RTU aux biosimilaires de Remicade® : Flixabi®, Inflectra®, Remsima®

12/2017 : HAS/ Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire à la RTU dans le traitement de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistante aux traitements conventionnels : avis favorable pour une prise en charge.

10/2018 : ANSM/Renouvellement de la RTU pour une durée d'un an

11/2018 : ANSM/MAJ du protocole de suivi des patients (V3)

Autres historiques scientifique et réglementaire

2014 : EMA/MAJ EPAR relatives à la vaccination // Recommandations de la SFR // Risque de BCGite disséminée en cas d'association avec BCG // réactivation d'une tuberculose possible malgré traitement prophylactique

2015 : Revue Cochrane Neuro-Behçet (essais cliniques encore nécessaires)// // Revue Cochrane sur la prise en charge de l'Hidrosadénite suppurée.

03/2016 : Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite : version adaptée à une utilisation par les patients

05/2016 : CRAT/ MAJ données sur la grossesse et l'allaitement

07/2016 : EMA/MAJ EPAR pour mentionner les risques relatifs :

- **Vaccination** chez les nourrissons exposés *in utero* au Remicade® : un délai d'au moins 6 mois après la naissance est recommandé avant l'administration de **vaccins vivants** (dont BCG), une infection disséminée pouvant potentiellement survenir ;
- **Cancer du col de l'utérus** : augmentation de l'incidence chez les femmes atteintes de PR traitées par Remicade®. Un dépistage régulier doit être réalisé (y compris si > 60 ans) ;
- Des **cas d'ischémie myocardique/infarctus et d'arythmie** ont été rapportés potentiellement liés à la perfusion de Remicade®.

03/2017 : Recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

07/2017 : HAS/PNDS « artérite à cellules géantes » (maladie de Horton) : Etudes **randomisées négatives** sur l'évaluation du bénéfice des anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab).

10/2017 : HAS/PNDS « Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) »

02/2018 : JO/Baisse de prix (effective à compter du 01/03/2018, JO 20/02/2018) pour Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima® (JO → passage de 390,30 € à 296,63 € TTC (soit une baisse de 24%).

06/2018 : EMA/MAJ EPAR Remicade® relative à la vaccination (sur la base d'une analyse de sous-groupe de l'étude pivot ASPIRE)

08/2018 : HAS - CeRéMAIA - FAI²R /PNDS « Maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte » (élaboré par le centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire CeRéMAIA, sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et AutoInflammatoires Rares (FAI²R)).

12/2018 : EMA/MAJ EPAR Remicade® relatives aux mesures additionnelles de minimisation du risque
→ suppression du programme d'éducation visant à s'assurer que tous les médecins ayant l'intention de prescrire/utiliser Remicade® soient informés de l'ensemble des risques associés.