

Sources RCP (EPAR/EMA) : **REMICADE** (Rév 61 26/09/2022), **FLIXABI** (Rév 22 01/12/2022), **INFLECTRA** (Rév 29 12/05/2022), **REMSIMA** (Rév 31 17/01/2022), **ZESSLY** (Rév 10 12/12/2022)

## INDICATIONS AMM

- **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.

### AMM européenne

■ **Remicade®** 13/08/1999 ; 15/05/2003 (CI ou intolérance corticoïde et/ou IS) ; 20/04/2011 (maladie de Crohn modérée)

■ **Biosimilaires** : **Remsima®** (10/09/2013 : IV ; 24/07/2020 : SC) ; **Inflectra®** 10/09/2013 ; **Flixabi®** 26/05/2016 ; **Zessly®** (18/05/2018)

### Avis HAS/CT

■ **Remicade®** 05/01/2000; 01/09/2004 ; 03/10/2012

**SMR important** : avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans ses indications limitées à un apport thérapeutique majeur.

**ASMR modérée (III)** par rapport à l'absence de traitement d'entretien (Remicade® administré en traitement d'entretien à raison d'une perfusion toutes les 8 semaines, en complément d'un traitement initial chez des patients réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active, sévère ou chez lesquels un traitement est contre-indiqué ou mal toléré)

■ **Biosimilaires** : **Remsima®** 21/01/2015, 23/06/2021 (réévaluation) (IV) ; 07/10/2020 (SC) ; **Inflectra®** 21/01/2015, 23/06/2021 (réévaluation) ; **Flixabi®** 29/06/2016 ; **Zessly®** 05/12/2018

- Médicaments biosimilaires IV : **SMR important, ASMR V inexistante**. Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® comme Remicade® sont des traitements de deuxième intention des formes modérées à sévères actives et des formes actives fistulisées après échec, intolérance ou contre-indication des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Il existe peu d'alternatives médicamenteuses.

- **Remsima® SC** : **SMR modéré, ASMR V inexistante** par rapport à la voie IV.

Le SMR attribué (modéré et non important comme la voie IV) a notamment pris en compte : les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, et l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

### Agrément collectivités

■ **Remicade®** : JO 12/03/2000

■ **Biosimilaires IV** : **Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019

■ **Remsima® SC** : 02/02/2021

### Liste en sus

■ **Remicade®** JO 10/05/2005

■ **Biosimilaires** : **Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019

■ **Remsima® SC** : Non

- Présentation 100mg pour perfusion IV : **Pertinence scientifique**

► Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans cette indication. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans

la PR ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans le traitement de la maladie de Crohn.

► **Rapports d'agences d'évaluation** : NICE 2002, HTA 2003, CCOHTA 2002, CADTH 2009 ; Les anti-TNF $\alpha$  dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin réfractaires : analyses de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Maladie de Crohn – Mise à jour Mai 2019**

*Lionetti P et al, 2003 ; Lochs H et al, 1999 ; Hanauer SB et al, 2002 (étude ACCENT I) ; Baldassano R et al, 2003 ; Colombel JF et al, 2010 (étude SONIC) ; Cortot, 2003.*

- **Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique**

► Etude de phase I **CT-P13 1.6** (Partie 2), randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité entre les formes de Remsima® SC et IV dans le traitement de la maladie de Crohn active et dans la RCH. Par **extrapolation à partir de ces données**, l'AMM a été octroyée à Remsima® SC dans le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.

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

#### AMM européenne

- **Remicade®** 13/08/1999 et 15/05/2003 (précision du libellé « ATB, drainage et thérapie IS ») ;
- **Biosimilaires** : **Remsima®** (10/09/2013 : IV ; 24/07/2020 : SC) ; **Inflectra®** 10/09/2013 ; **Flixabi®** 26/05/2016 ; **Zessly®** (18/05/2018)

#### Avis HAS/CT

- **Remicade®** : 05/01/2000, 01/09/2004

**SMR important** : pour les patients réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active fistulisée, Remicade® représente un **apport thérapeutique majeur**.

**ASMR modérée (III) pour Remicade** par rapport à l'absence de traitement d'entretien (Remicade® administré en traitement d'entretien à raison d'une perfusion toutes les 8 semaines, en complément d'un traitement initial chez des patients atteints de maladie de Crohn active, fistulisée, malgré des traitements bien conduits comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs).

- **Biosimilaires** : **Remsima®** 21/01/2015, 23/06/2021 (réévaluation) (IV); 07/10/2020 (SC); **Inflectra®** 21/01/2015, 23/06/2021 (réévaluation); **Flixabi®** 29/06/2016 ; **Zessly®** 05/12/2018

- Médicaments biosimilaires **IV** : **SMR important, ASMR V inexistante**. Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® comme Remicade® sont des traitements de **deuxième intention** des formes modérées à sévères actives et des formes actives fistulisées après échec, intolérance ou contre-indication des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Il existe peu d'alternatives médicamenteuses.

- Médicaments biosimilaires **SC** : **SMR modéré, ASMR V inexistante** par rapport à la voie IV.

Le SMR attribué (modéré et non important comme la voie IV) a notamment pris en compte : les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, et l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

#### Agrément collectifs

- **Remicade®** JO 12/03/2000
- **Biosimilaires IV**: **Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : 02/02/2021

**Liste en sus**

- Remicade® JO 10/05/2005
- Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra® JO 23/12/2014 ; Flixabi® JO 18/10/2016 ; Zessly® 21/02/2019
- Remsima® SC : Non

- Présentation 100mg pour perfusion IV : Pertinence scientifique

► Une étude est en cours dans l'indication dans la maladie de Crohn et des registres de suivi des patients sont prévus dans le cadre du plan de gestion des risques de Remsima®. Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans cette indication. Par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans la PR ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans le traitement de la maladie de Crohn en tant que biosimilaire de Remicade®.

► **Rapports d'agences d'évaluation** : NICE 2002, HTA 2003, CCOHTA 2002 CADTH 2009 (Les anti-TNF- $\alpha$  dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin réfractaires : analyses de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité)

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Maladie de Crohn – Mise à jour Mai 2019**  
: Present, Rutgeerts et al. (1999) ; Mamula, Markowitz et al. (2002) ; Cortot, 2003.

- Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique

► Etude de phase I CT-P13 1.6 (Partie 2), randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité entre les formes de Remsima® SC et IV dans le traitement de la maladie de Crohn active et dans la RCH. Par **extrapolation à partir de ces données**, l'AMM a été octroyée à Remsima® SC dans le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.

- **Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, 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. L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

**AMM européenne**

- Remicade® 30/05/2007 chez l'enfant
- Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra® 10/09/2013 ; Flixabi® 26/05/2016 ; Zessly® (18/05/2018)

**Avis HAS/CT**

- Remicade® 04/03/2009 ; 23/11/2022 (réévaluation)

**SMR important** dans les cas non répondeurs au traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate, ou 6-mercaptopurine) et un traitement nutritionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par une AMM.

**ASMR II pour le Remicade® (importante)**

- Biosimilaires : Remsima® IV 21/01/2015 ; Inflectra® 21/01/2015 ; Flixabi® 29/06/2016 ; Zessly® 05/12/2018

**SMR important, ASMR V inexistante.** Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® comme **Remicade®** sont des médicaments de **deuxième intention** après échec d'un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel. Il existe peu d'alternatives médicamenteuses.

**Agrément collectivités**

■ Remicade® JO 12/03/2000

■ Biosimilaires : Remsima® IV et Inflectra® JO 23/12/2014 ; Flixabi® JO 18/10/2016 ;  
Zessly® 21/02/2019

Liste en sus

■ Remicade® JO 10/05/2005

■ Biosimilaires : Remsima® IV et Inflectra® JO 23/12/2014 ; Flixabi® JO 18/10/2016 ;  
Zessly® 21/02/2019

**Pertinence scientifique**

► Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® chez l'enfant. Par **extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance** dans la PR ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans le traitement de la maladie de Crohn pédiatrique en tant que biosimilaire de Remicade®.

► Une étude est en cours dans l'indication dans la maladie de Crohn et des registres de suivi des patients sont prévus dans le cadre du plan de gestion des risques de Remsima®.

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Maladie de Crohn – Mise à jour Mai 2019**

*Hyams J et al, 2007 ; Lamireau T et al, 2004 ; Wynands et al, 2008 ; Cezard JP et al, 2003 ; Vernier-Massouille G et al, 2008 ; Cortot, 2003.*

- **Polyarthrite rhumatoïde**, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les **adultes** ayant une maladie active lorsque **la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs)**, dont le méthotrexate, **a été inappropriée**

*Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré*

**AMM européenne**

■ Remicade® 27/06/2000 ; 02/2001 (amélioration des capacités fonctionnelles)

■ Biosimilaires : Remsima® (10/09/2013 : IV ; 22/11/2019 : SC) ; Inflectra® 10/09/2013 ; Flixabi® 26/05/2016 ; Zessly® (18/05/2018)

**Avis HAS/CT**

■ Remicade® 08/11/2000 ; 01/09/2004

**SMR important**, avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités,

**ASMR : niveau II**. Compte tenu de son efficacité démontrée à long terme dans l'amélioration des capacités fonctionnelles et dans le ralentissement de la destruction articulaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que des données fournies en matière d'effets indésirables, par rapport au traitement par le méthotrexate seul.

■ Remsima® 21/01/2015 (IV) ; 24/06/2020 (SC) ; 16/06/2021 (SC, réévaluation suite à modification AMM) ; Inflectra® 21/01/2015 ; Flixabi® 29/06/2016 ; Zessly® 05/12/2018

**SMR important - ASMR V inexistante** (4 médicaments biosimilaires)

**Agrément collectivités**

■ Remicade® JO 12/03/2000

■ Biosimilaires IV : Remsima® et Inflectra® JO 23/12/2014 ; Flixabi® JO 18/10/2016 ;  
Zessly® 21/02/2019

■ Remsima® SC : 02/02/2021

Liste en sus

- **Remicade®** 10/05/2005
- **Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016
- **Remsima® SC : NON** [inscription (JO 02/02/2021) puis **RADIATION** à compter du 01/08/2021 (JO du 16/07/2021)].

- Présentation 100mg pour perfusion IV : **Pertinence scientifique** :

► **Recommandations EULAR** (European League Against Rheumatism) 2014, actualisées en 2019 (Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al., 2020)

► **Recommandations de la SFR** (Société Française de Rhumatologie) 2016, actualisées en 2018 (Claire Daïen et al., 2019)

► **CADTH 03/2013**: Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines. Ce rapport est basé sur une revue CADTH 2010 où les biothérapies étaient recommandées dans la PR chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate à des doses optimales de traitements de fond (DMARDs). Ce nouveau rapport fait le point sur l'efficacité clinique et le coût/bénéfice de l'utilisation des biothérapies 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez des patients naïfs de DMARDs. A partir des données de la littérature, aucune conclusion sur la sécurité de l'utilisation de ces biothérapies en 1<sup>ère</sup> ligne ne peut être formulée.

► **Revue Cochrane (actualisation 05/2016)** portant sur les traitements biologiques (biothérapies) utilisées dans la PR en échec de MTX ou de DMARDs. Les objectifs ont été d'évaluer les avantages et les inconvénients de neuf produits biologiques (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) *versus* un comparateur (MTX, DMARD, placebo ou une combinaison) chez les adultes atteints de PR qui ont échoué à répondre au MTX ou d'autres médicaments anti-rhumatismaux modificateurs de la maladie, cad MTX / DMARD répondeurs incomplets. Cette mise à jour inclut 73 nouveaux essais contrôlés randomisés (ECR) pour un total de 90 ECR; 79 ECR avec 32 874 patients ont fourni des données utilisables.

Les principaux résultats sont les suivants : les biothérapies associées au MTX/DMARD ont été associées statistiquement et cliniquement à une amélioration significative de l'ACR50 *versus* un comparateur, une amélioration importante de la qualité de vie/paramètres fonctionnels (questionnaire Health Assessment Questionnaire), une proportion plus importante de patients en rémission (score DAS < 1,6 ou DAS28 < 2,6) *versus* un comparateur, une progression radiographique réduite *versus* un comparateur, une augmentation significative du risque d'EI sévère, particulièrement marqué avec les anti-TNF,

Les résultats ne sont pas concluants pour savoir si les produits biologiques + MTX / DMARD sont associés à un risque accru de cancer ou d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables.

► **HAS – Guide ALD n°22 actes et prestations – Polyarthrite rhumatoïde évolutive (09/2022)**

► **Bioéquivalence :**

- **Remsima®**

\* **étude de phase III (CT-P13 3.1, PLANETRA)**, contrôlée, randomisée en double aveugle, réalisée chez 606 patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, la différence observée entre Remsima® et Remicade® en termes de taux de répondeurs ACR20 à S30 a été incluse dans la marge d'équivalence prédéfinie [- 15 ; +15], que ce soit dans l'analyse en PP [4% (-4% ; 12%)] ou dans l'analyse en ITT [2% (-6% ; 10%)]. Une analyse de sensibilité réalisée par l'EMA avec un seuil d'équivalence plus restreint (10%) a confirmé ce résultat. Cependant, la CRP des patients était moins élevée dans cette étude que dans l'étude ATTRACT suggérant une maladie moins sévère (19 mg/l vs 31 mg/l). Les données à 54 semaines suggèrent le maintien de l'efficacité.

La nature et la fréquence des **effets indésirables** rapportés ont été **comparables** entre les 2 traitements et conformes à ceux attendus selon le RCP de Remicade®. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de Remsima® est du même ordre que celui de Remicade® à savoir important. Remsima® comme Remicade® peut être utilisé en première et en deuxième intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.

- **Inflectra®**



\* étude de phase III (CT-P13 3.1, PLANETRA), contrôlée, randomisée en double aveugle, réalisée chez 606 patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, la différence observée entre Inflectra® et Remicade® en termes de taux de répondeurs ACR20 à S30 a été comprise dans la marge d'équivalence prédéfinie. La nature et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été comparables entre les 2 traitements et conformes à ceux attendus selon le RCP de Remicade®. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables d'Inflectra® est du même ordre que celui de Remicade® à savoir important.

- Flixabi®

Le développement clinique de Flixabi® repose principalement sur 2 études l'ayant comparé à Remicade® :  
- une étude d'équivalence pharmacocinétique (SB2-G11-NHV, *Shin D et al, 2015*) de phase I, randomisée en simple-aveugle, chez 159 volontaires sains qui a démontrée l'équivalence pharmacocinétique ;  
- une étude d'équivalence d'efficacité (SB2-G31-RA, *Choe JY et al, 2015*) de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, chez 584 patients atteints de PR (méthodologie similaire à celle de l'étude PLANETRA ayant évalué les 2 biosimilaires Remsima® et Inflectra®) qui a démontrée l'équivalence d'efficacité. L'analyse dans la population PP a montré que le taux de réponse ACR 20 à S30 était de 64,1% avec Flixabi® et de 66% avec REMICADE. La différence était de -1,88% avec un intervalle de confiance à 95% [-10,26% ; 6,51%] compris **dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-15%; 15%]. L'analyse en ITT a confirmé ces résultats.**

*Maini, St Clair et al. (1999) (étude ATTRACT phase III multicentrique n=428) ; Lipsky, van der Heijde et al. (2000) (étude multicentrique randomisée versus placebo n=428) ; Kavanaugh, St Clair et al. (2000) (étude simple aveugle versus placebo n=28) ; Gaujoux-Viala C et al, 2014 (reco SFR) ; Guillemain F et al, 2001 ; Yoo DH et al, 2013 ; Park W et al, 2013.*

**- Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique :**

► Etude pivot de phase I/III, randomisée, en groupes parallèles, en deux parties : la partie 1 visait à déterminer la dose optimale d'infliximab sous-cutané, et la partie 2, à démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité de l'infliximab sous-cutané par rapport au traitement par infliximab intraveineux.

- **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les **adultes** ayant une maladie active, sévère et évolutive, **non traitée** auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDS → **SMR insuffisant, RADIATIONS de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (JO 10/11/2017 et JO 09/02/2018) et de la liste en sus (JO 23/01/2018).**

**AMM européenne**

■ Remicade® 08/06/2004

■ Biosimilaires : Remsima® (10/09/2013 : IV ; 22/11/2019 : SC) ; Inflectra® 10/09/2013 ; Flixabi® 26/05/2016 ; Zessly® (18/05/2018)

**Avis HAS/CT**

■ Remicade® 26/04/2006 ; 20/07/2016 (réévaluation)

■ Biosimilaires : Remsima® 21/01/2015 (IV) ; 19/10/2016 (IV ; réévaluation) ; 24/06/2020 (SC) ; 16/06/2021 (SC, réévaluation suite à modification AMM) ; Inflectra® 21/01/2015 ; 19/10/2016 (réévaluation) ; Flixabi® 29/06/2016 ; 19/10/2016 (réévaluation) ; Zessly® 05/12/2018

**SMR insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication. La prescription d'un médicament biologique (en association avec le MTX ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1ère ligne de traitement de la PR sévère, active, évolutive des adultes non précédemment traitée par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD) (1ère ligne).

**Agrément collectivités : NON**

■ Remicade® JO 12/03/2000 (inscription) ; JO 10/11/2017 (radiation)

■ Biosimilaires : Inflectra®/Remsima® IV : JO 23/12/2014 (inscription), JO 10/11/2017 (radiation);

**Flixabi®** JO 18/10/2016 (inscription), JO 09/02/2018 (radiation)

**Liste en sus : NON**

- **Remicade®** : JO 10/05/2005 (inscription) ; JO 23/01/2018 (radiation)
- **Biosimilaires** : JO 23/12/2014 (inscription Inflectra®/Remsima® IV) ; JO 18/10/2016 (inscription Flixabi®) ; JO 23/01/2018 (radiations Flixabi®, Inflectra® et Remsima® IV)

- Présentation 100mg pour perfusion IV : Pertinence scientifique

► Revue Cochrane 2017 chez **patients atteint de PR naïf de MTX** « *Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis* » : comparaison de biothérapies (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) seules ou en association vs MTX/DMARDs. 19 essais cliniques chez 6485 patients dans l'analyse. **Principales conclusions = Biothérapie + MTX vs comparateur actif** (MTX +/- methylprednisolone) → amélioration des signes et symptômes de la PR (douleurs et gonflements articulaires), augmentation des chances de rémission et de la mobilité fonctionnelle ; **Biothérapie seule (anti-TNFα, pas de données pour les autres) vs comparateur actif (MTX)** → il ne semble pas y avoir d'effet sur les signes et symptômes de la PR ou sur les chances de rémission. De plus, des incertitudes demeurent sur le risque de cancer, les effets indésirables et les complications liés aux biothérapies (manque de données).

Conclusion générale : **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1 sur les 3 critères suivants** (niveau de preuve modéré) : ACR50, qualité de vie, taux de rémission **et sur la progression radiographique** (niveau de preuve faible). Les **conclusions au regard des EI graves** sont plus modérées en raison d'une interrogation sur les **arrêts de traitement** et sur le **risque de cancer**.

► **CADTH 03/2013**: Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines. Ce rapport est basé sur une revue CADTH 2010 où les biothérapies étaient recommandées dans la PR chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate à des doses optimales de traitements de fond (DMARDs). Ce nouveau rapport fait le point sur l'efficacité clinique et le coût/bénéfice de l'utilisation des biothérapies en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez des patients naïfs de DMARDs. A partir des données de la littérature, aucune conclusion sur la sécurité de l'utilisation de ces biothérapies en 1<sup>ère</sup> ligne ne peut être formulée.

- Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique :

► Etude pivot de phase I/III, randomisée, en groupes parallèles, en deux parties : la partie 1 visait à déterminer la dose optimale d'infliximab sous-cutané, et la partie 2, à démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité de l'infliximab sous-cutané par rapport au traitement par infliximab intraveineux.

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

**AMM européenne**

- **Remicade®** 15/05/2003
- **Biosimilaires** : **Remsima®** (10/09/2013 : IV ; 24/07/2020 : SC) ; **Inflectra®** 10/09/2013 ; **Flixabi®** 26/05/2016 ; **Zessly®** (18/05/2018)

**Avis HAS/CT**

- **Remicade®** 01/09/2004

**SMR important // ASMR II** : Remicade® partage l'ASMR d'Enbrel® en cas de spondylarthrite ankylosante, si réponse inadéquate au traitement conventionnel.

- **Biosimilaires** : **Remsima®** 21/01/2015 (IV) ; 07/10/2020 (SC) ; **Inflectra®** 21/01/2015 ; **Flixabi®** 29/06/2016 ; **Zessly®** 05/12/2018

**Agrément collectivités**

- **Remicade®** JO 12/03/2000

- **Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ;  
**Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : 02/02/2021

Liste en sus

- **Remicade®** JO 10/05/2005
- **Biosimilaires IV : Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ;  
**Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : Non

- Médicaments biosimilaires IV : **SMR important // ASMR V inexistante**

Dans une étude pharmacocinétique (**phase I CT-P13 1.1, PLANETAS**), la **bioéquivalence** de Remsima® et d'Inflectra® par rapport à Remicade® a été démontrée chez des patients atteints de **spondylarthrite ankylosante**. Le rapport efficacité/effets indésirables de Remsima® et d'Inflectra® est important. Il s'agit d'un traitement symptomatique. Remsima® et d'Inflectra® comme Remicade® sont des médicaments de deuxième intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS. Il existe des alternatives médicamenteuses.

L'efficacité et la tolérance de **Flixabi®** n'ont pas été évaluées dans cette indication. Cependant, une AMM lui a été accordée en tant que biosimilaire de Remicade® dans cette indication par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans la PR et sur la base de données précliniques. Le rapport efficacité/effets indésirables de **Flixabi®** est du même ordre que celui de Remicade®, à savoir important. Il s'agit d'un traitement symptomatique. En tant que biosimilaire de Remicade®, la place de **Flixabi®** dans la stratégie thérapeutique est identique à celle de Remicade® et de ses autres biosimilaires Inflectra® et Remsima® dans cette indication. Il existe des alternatives médicamenteuses. La similarité clinique de Zessly® par rapport à Remicade® a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité dans l'indication PR modérée à sévère insuffisamment contrôlée par le MTX. La biosimilarité entre Zessly® et Remicade® ayant été établie (prise en compte du mécanisme d'action de l'infliximab commun à toutes les indications thérapeutiques, des données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans la PR), l'AMM de Zessly® a été étendue à l'ensemble des autres indications de Remicade.

- **Remsima® SC** : **SMR modéré, ASMR V inexistante** par rapport à la voie IV.

Le SMR attribué (modéré et non important comme la voie IV) a notamment pris en compte : les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, et l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

- Présentation 100mg pour perfusion IV : **Pertinence scientifique** :

- ▶ **Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR)** pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite (*Wendling D et al, 2014*)
- ▶ 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 (03/2016)
- ▶ **Conférences consensus** : ACR 2002 Position Statement on « New agents for arthritis »
- ▶ **HAS - Guide ALD – actes et prestations Spondyloarthrites graves (actualisation 09/2022)**
- ▶ **Revue Cochrane 2015**: 21 essais cliniques retenus (n = 3308) et un seul comparant 2 antiTNFα (etanercept vs infliximab). AntiTNFα concernés= adalimumab, etanercept, golimumab et infliximab. Les auteurs concluent que l'efficacité des antiTNFα sur les symptômes cliniques 1) repose sur un niveau de preuves moyen à élevé ; 2) ne semble pas différer entre les différents agents. Les essais ne dépassaient pas la durée de 6 mois. Le niveau de preuve du bénéfice ou de l'efficacité à **long terme** des anti TNFα dans la



**spondylarthrite ankylosante n'a pas pu être établie.** Par ailleurs, les arrêts de traitement ont été plus fréquents chez les patients traités par antiTNF $\alpha$ .

*chez l'enfant (hors AMM) : Homeff and Burgos-Vargas (2002) ; Bukulmez and Colbert (.2002) ; Etude ouverte randomisée versus placebo : Van Den Bosch, Kruithof et al. (2002) (n=40 dont enfants) (n=69) (Braun, Brandt et al. (2003), Paccou and al (2014) ; Wendling D et al, 2014 (reco SFR) ; Yoo DH et al, 2013; Park W et al, 2013, Maxwell LJ et al, 2015 (Cochrane).*

- Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique

► Etude de phase I CT-P13 1.6 (Partie 2), randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité entre les formes de Remsima® SC et IV dans le traitement de la maladie de Crohn active et dans la RCH. Par **extrapolation à partir de ces données**, l'AMM a été octroyée à Remsima® SC dans le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.

- **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  
*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*

#### AMM européenne

■ **Remicade®** 24/09/2004 ; 04/07/2006 (monothérapie ou en association au MTX)

■ **Biosimilaires : Remsima®** (10/09/2013 : IV ; 24/07/2020 : SC) ; **Inflectra®** 10/09/2013 ; **Flixabi®** 26/05/2016 ; **Zessly®** (18/05/2018)

#### Avis HAS/CT

■ **Remicade®** 26/04/2006

**SMR important, ASMR II** en association au méthotrexate, comme les autres anti-TNF, chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe *versus* les autres anti-TNF et *versus* le méthotrexate.

■ **Biosimilaires : Remsima®** 21/01/2015 (IV) ; 07/10/2020 (SC) ; **Inflectra®** 21/01/2015 ; **Flixabi®** 29/06/2016 ; **Zessly®** 05/12/2018

- Médicaments biosimilaires IV : **SMR important // ASMR V inexistante.**

**Aucune étude** versée au dossier n'a évalué l'efficacité et la tolérance de Remsima® // Inflectra® **dans cette indication.**

Cependant, prenant en compte les données disponibles dans des populations certes différentes notamment :

-la **bioéquivalence** démontrée par rapport à Remicade® chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ;

-la mise en évidence d'une différence en termes de réponse ACR20 entre Remsima® // Inflectra® et Remicade® comprise dans la **marge d'équivalence pré-définie** chez des patients atteints de PR ;

-les données de **tolérance** dans la population atteinte de PR, ne montrant pas de différence notable en termes de nature et de fréquence des effets indésirables rapportés entre les 2 traitements, **la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables de Remsima® // Inflectra® en tant que biosimilaire est du même ordre que celui de la biothérapie de référence à savoir important.** Il s'agit d'un traitement symptomatique. Remsima®// Inflectra® comme Remicade® est un médicament de **deuxième intention** pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond, notamment le méthotrexate. Il existe des alternatives médicamenteuses.

L'efficacité et la tolérance de **Flixabi®** n'ont pas été évaluées dans cette indication. Cependant, une AMM lui a été accordée en tant que biosimilaire de Remicade® dans cette indication par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans la PR et sur la base de

données précliniques. Le rapport efficacité/effets indésirables de **Flixabi®** est du même ordre que celui de Remicade®, à savoir important. Il s'agit d'un traitement symptomatique. En tant que biosimilaire de Remicade®, la place de **Flixabi®** dans la stratégie thérapeutique est identique à celle de Remicade® et de ses autres biosimilaires Inflectra® et Remsima® dans cette indication. Il existe des alternatives médicamenteuses.

La similarité clinique de Zessly® par rapport à Remicade® a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité dans l'indication PR modérée à sévère insuffisamment contrôlée par le MTX. La biosimilarité entre Zessly et Remicade ayant été établie (prise en compte du mécanisme d'action de l'infliximab commun à toutes les indications thérapeutiques, des données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans la PR), l'AMM de Zessly® a été étendue à l'ensemble des autres indications de Remicade.

- **Remsima® SC : SMR modéré, ASMR V inexistante** par rapport à la voie IV.

Le SMR attribué (modéré et non important comme la voie IV) a notamment pris en compte : les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, et l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

#### Agrément collectifs

- **Remicade®** JO 12/03/2000
- **Biosimilaires IV : Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ;  
**Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : 02/02/2021

#### Liste en sus

- **Remicade®** JO 10/05/2005
- **Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ;  
**Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : Non

#### - Présentation 100mg pour perfusion IV : Pertinence scientifique

► **L'étude d'Antoni** à 24 semaines, contrôlée *versus* placebo, double-aveugle, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab (5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines) chez 200 patients atteints de rhumatisme psoriasique, montre la supériorité de Remicade® par rapport au placebo, résultats maintenus à la semaine 24.

► **Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR)** pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite (*Wendling D et al, 2014*) : Le rhumatisme psoriasique entre dans le cadre nosologique de la spondyloarthrite et est donc concerné par ces recommandations, pour ses formes axiales, périphériques articulaires et périphériques enthésitiques. Voir ci-dessus les six recommandations concernant les anti-TNF $\alpha$ .

► **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 (03/2016)**

*Antoni C et al, 2005 ; Plusieurs études incluant un total de 49 patients : Salvarani, Cantini et al. (2003) (n=16); Cauza, Spak et al. (2002) (n=9); Antoni, Dechant et al. (2002) (n=10); Ogilvie, Antoni et al. (2001) (n=6); Wendling D et al, 2014 (reco SFR); Paccou J et al, 2014 ; Yoo DH et al, 2013; Park W et al, 2013.*

#### - Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique

► Etude de phase I **CT-P13 1.6 (Partie 2)**, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité entre les formes de Remsima® SC et IV dans le traitement de la maladie de Crohn active et dans la RCH. Par **extrapolation à partir de ces données**, l'AMM a été octroyée à Remsima® SC dans le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.

- **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.

*NB : Dans l'attente de la publication des arrêtés de prise en charge suite à l'avis HAS/CT du 05/05/2021 → Seule indication prise en charge par l'assurance maladie = Psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine (ET une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important).*

**AMM européenne**

- **Remicade®** 29/09/2005
- **Biosimilaires : Remsima®** (10/09/2013 : IV ; 24/07/2020 : SC) ; **Inflectra®** 10/09/2013 ; **Flixabi®** 26/05/2016 ; **Zessly®** (18/05/2018)

**Avis HAS//CT**

- **Remicade®** 26/04/2006 ;

05/05/2021 (réévaluation) : **SMR important dans l'indication de l'AMM**

- Place dans la stratégie thérapeutique : traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec à une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

- **Biosimilaires : Remsima®** 21/01/2015 (IV) ; **07/10/2020** (SC) ; **11/07/2022** (SC, réévaluation) ; **Inflectra®** 21/01/2015 ; **Flixabi®** 29/06/2016 ; **Zessly®** 05/12/2018

- Médicaments biosimilaires IV : **SMR important** chez les patients avec psoriasis en plaques grave chronique, en échec à au moins 2 traitements systémiques. **SMR insuffisant** dans les autres situations. **ASMR V inexistante**. A noter : la CT recommande que son avis du 05/05/2021 (réévaluation Remicade) s'applique à l'ensemble des médicaments biosimilaires de remicade, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

- **Remsima® SC** : **SMR modéré** chez les patients avec **psoriasis en plaques chronique sévère**, en échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ET présentant une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Le SMR attribué est modéré (et non important comme la voie IV) a notamment pris en compte : les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, et l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

**SMR insuffisant dans les autres situations. ASMR V inexistante.**

**Agrément collectivités : uniquement dans le psoriasis en plaques sévère**

- **Remicade®** JO 12/03/2000
- **Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : 02/02/2021

**Liste en sus : uniquement dans le psoriasis en plaques sévère**

- **Remicade®** 10/05/2005
- **Biosimilaires IV: Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : Non

- Présentation 100mg pour perfusion IV : **Pertinence scientifique :**

► **Etude observationnelle PSOBIOTEQ** (cf Rapport d'évaluation des médicaments biologiques du psoriasis en plaques de l'adulte inclus dans l'étude PSOBIOTEQ 1- Résultats intermédiaires à 3 ans de l'étude PSOBIOTEQ 1)

► **Revue Cochrane (Sbidian E et al, 2017) : méta-analyse de 109 études/39 882 patients adultes comparant l'efficacité (atteinte du PASI 90) et la sécurité de 19 traitements systémiques** (conventionnels (n=4), « petites molécules » (n=3), **anti-TNF alpha** (n=4), anti-IL12/23 (n=1), anti-IL17 (n=3), anti-IL23 (n=2), autres « biologiques » (n=2)) dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.

Concernant l'**efficacité**, les principales conclusions des auteurs sont :

- Traitements systémiques étudiés > placebo ;
- Traitements biologiques (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 et **anti-TNF alpha**) > « **petites molécules** » (apremilast, tofacitinib, ponesimod [pas d'AMM en France]) et **aux traitements systémiques conventionnels** (acitrétine, ciclosporine, esters d'acide fumarique [pas d'AMM en France], méthotrexate) ;
- Traitements biologiques (ixekizumab, secukinumab, brodalumab [AMM européenne], guselkumab [AMM européenne], certolizumab et ustekinumab) sont les meilleurs choix pour atteindre le PASI 90 (comparativement au placebo) chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère (niveau de preuve modéré à élevé) ;
- **Anti-IL17 et le guselkumab (un anti-IL23) > anti-TNF alpha** (infliximab, adalimumab, etanercept, hormis certolizumab) ;
- Ustekinumab (anti-IL12/23) > etanercept ;
- **Pas de différence établie entre infliximab, adalimumab et etanercept** ;
- Tofacitinib (« petite molécule ») > méthotrexate (pas de différence entre les autres « petites molécules » et les traitements conventionnels) ;
- Traitements biologiques les plus efficaces (comparativement au placebo) pour blanchir les lésions (ordre décroissant d'efficacité) : ixekizumab > secukinumab > brodalumab > guselkumab > certolizumab > ustekinumab.

Concernant la **sécurité** : **pas de différence significative observée entre les traitements évalués et le placebo en termes d'EI sévères**. Le méthotrexate semble avoir le meilleur profil de sécurité (un niveau de preuve très faible à modéré). A noter : la majorité des études présentait un risque de biais (traitement d'induction versus traitement long cours, âge, sévérité de la maladie, données de sécurité limitées/sous-déclarées...).

Chaudhari U et al, 2001 ; Gottlieb AB et al, 2004 (étude SPIRIT) ; Reich K et al, 2005 (étude EXPRESS) ; Yoo DH et al, 2013 ; Park W et al, 2013.

**Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : Pertinence scientifique**

► Etude de phase I CT-P13 1.6 (Partie 2), randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité entre les formes de Remsima® SC et IV dans le traitement de la maladie de Crohn active et dans la RCH. **Par extrapolation à partir de ces données**, l'AMM a été octroyée à Remsima® SC dans le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.

- **Rectocolite hémorragique (RCH)** active, modérée à sévère, chez les **adultes** qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué

**AMM européenne**

■ **Remicade®** 28/02/2006

■ **Biosimilaires : Remsima®** (10/09/2013 : IV ; 24/07/2020 : SC) ; **Inflectra®** 10/09/2013 ; **Flixabi®** 26/05/2016 ; **Zessly®** (18/05/2018)

**Avis HAS/CT**

■ **Remicade®** 18/07/2007, 07/05/2014 (réévaluation), 23/06/2021 (réévaluation)

**SMR important** : avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans ses indications limitées à un apport thérapeutique majeur.



**ASMR importante (II) pour Remicade®** (médicament de deuxième intention après traitement conventionnel)

- **Biosimilaires** : **Remsima®** 21/01/2015 (IV) ; 07/10/2020 (SC) et **Inflectra®** 21/01/2015; **Flixabi®** 29/06/2016 ; **Zessly®** 05/12/2018

- Médicaments biosimilaires IV : **SMR important // ASMR V inexistante.**

Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans cette indication. L'AMM a été octroyée à Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® dans le traitement de la maladie de la RCH par extrapolation à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans la PR ainsi que sur la base de données pré-cliniques. Compte tenu de ce statut, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables de Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® est du même ordre que celui de Remicade® : important. Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® comme Remicade® sont des traitements de deuxième intention des formes modérées à sévères actives et des formes actives fistulisées après échec, intolérance ou contre-indication des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Il existe peu d'alternatives médicamenteuses.

- **Remsima® SC** : **SMR modéré, ASMR V inexistante par rapport à la voie IV.** Le SMR attribué (modéré et non important comme la voie IV) a notamment pris en compte : les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, et l'absence de données comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

#### Agrément collectivités

- **Remicade®** JO 12/03/2000
- **Biosimilaires IV**: **Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : 02/02/2021

#### Liste en sus

- **Remicade®** JO 10/05/2005
- **Biosimilaires IV** : **Remsima® et Inflectra®** JO 23/12/2014 ; **Flixabi®** JO 18/10/2016 ; **Zessly®** 21/02/2019
- **Remsima® SC** : Non

- Présentation 100mg pour perfusion IV : **Pertinence scientifique**

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Rectocolite hémorragique – Mise à jour Mai 2019**

► **Revue Cochrane 2015-9/ sur l'amélioration de la qualité de vie (QdV) chez des patients atteints de RCH et traités par biothérapie.** 9 essais cliniques randomisés, contrôlés vs placebo, ont été retenus (la qualité de vie était mesurée par les questionnaires standards : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), ou SF-36 ou EQ-5D), correspondant à **4 143** patients. **Principales conclusions** : amélioration de la QdV par l'**infliximab** et les antiTNFα utilisés en traitement d'induction et par le golimumab, avec un **niveau de preuve élevé.** **Des études permettant d'évaluer** si l'efficacité de ces traitements est associée à une amélioration à **long terme** de la QdV des patients sont nécessaires, ainsi que des études permettant de **comparer les biothérapies entre elles** (et non pas vs placebo) afin de déterminer si une biothérapie est supérieure à une autre en termes d'amélioration de la QdV.

*Rutgeerts P et al, 2005 ; Marteau et al, 2004 ; Laharie D et al., 2012 ; Reinisch W et al, 2012 ; Dignass A, et al, 2012 ; Sandborn WJ et al, 2009 ; Colombel JF et al, 2011 ; Huang X et al, 2011 ; Oussalah A et al, 2010 ; Laharie D et al, 2013 ; Ferrante M et al, 2008 ; Halpin SJ, et al, 2013. **Guide ALD 24, RCH 03/2014 ; Yoo DH et al, 2013 ; Park W et al, 2013 ; LeBlanc K et al, 2015 (Cochrane).***

- Présentation 120mg pour administration SC (REMSIMA®) : **Pertinence scientifique**

► Étude de phase I CT-P13 1.6 (Partie 2), randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité entre les formes de Remsima® SC et IV



dans le traitement de la maladie de Crohn active et dans la RCH. **Par extrapolation à partir de ces données**, l'AMM a été octroyée à Remsima® SC dans le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.

- **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-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

#### AMM européenne

- Remicade® 04/04/2012
- Biosimilaires : Remsima® IV et Inflectra® 10/09/2013 ; Flixabi® 26/05/2016 ; Zessly® (18/05/2018)

#### Avis HAS/CT

- Remicade® 06/03/2013 ; [23/11/2022 \(réévaluation\)](#)

**SMR important** chez les enfants n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel ;

#### ASMR II importante.

Place dans la stratégie thérapeutique : **deuxième ligne dans la RCH pédiatrique**, en cas d'échec aux traitements de première ligne (6-MP ou AZA), ou lorsqu'un traitement par corticoïdes est inadéquat (cortico-résistance ; intolérance ; mauvaise observance), et seule alternative à la colectomie dans ces situations d'échec thérapeutique (Considérant d'une part la rareté de la maladie et ses formes plus graves chez l'enfant que chez l'adulte et, d'autre part, les résultats cliniques semblables chez l'enfant et l'adulte, sur des critères cliniques, obtenus avec Remicade® dans la RCH).

La Commission souhaiterait avoir des données sur:

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

Ces données peuvent être recueillies par le **registre DEVELOP**.

Les données sont issues d'un essai multicentrique (étude C0168T72), randomisé, en ouvert, chez 60 enfants âgés de 6 à 17 ans, souffrant de RCH modérément ou sévèrement active. Tous étaient en échec d'un traitement conventionnel. L'attention est apportée sur le risque accru d'infections sévères (tuberculose, infections virales, fongiques ou bactériennes) et de cancer (notamment lymphome T hépatosplénique).

Résultats de l'étude (clinicaltrials.gov) : [http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR012388\\_CSR.pdf](http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR012388_CSR.pdf)

- Biosimilaires : Remsima® IV [21/01/2015](#); Inflectra® [21/01/2015](#); Flixabi® [29/06/2016](#); Zessly® [05/12/2018](#)

**SMR important et ASMR V inexistante** pour les 4 médicaments biosimilaires.

Il s'agit d'un traitement symptomatique : Remsima®, Inflectra®, Flixabi® et Zessly® comme Remicade® est un traitement 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. Il existe **une seule alternative médicamenteuse** à ce stade de la maladie : Remicade®. La **colectomie est la seule autre alternative thérapeutique** qui peut entraîner des complications ayant un impact sur le développement de l'enfant et sur sa qualité de vie.

#### Agrément collectivités

- Remicade® JO [12/03/2000](#)
- Biosimilaires : Remsima® IV et Inflectra® JO [23/12/2014](#) ; Flixabi® JO [18/10/2016](#) ; Zessly® [21/02/2019](#)

#### Liste en sus

- Remicade® [10/05/2005](#)
- Biosimilaires : Remsima® IV et Inflectra® JO [23/12/2014](#) ; Flixabi® JO [18/10/2016](#) ;

Zessly® 21/02/2019

**Pertinence scientifique**

▶ **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Rectocolite hémorragique – Mise à jour Mai 2019**

▶ **Revue Cochrane 2015-9/ sur l'amélioration de la qualité de vie (QdV) chez des patients atteints de RCH et traités par biothérapie.** 9 essais cliniques randomisés, contrôlés vs placebo, ont été retenus (la qualité de vie était mesurée par les questionnaires standards : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), ou SF-36 ou EQ-5D), correspondant à **4 143** patients. **Principales conclusions** : amélioration de la QdV par l'**influximab** et les antiTNF $\alpha$  utilisés en traitement d'induction et par le golimumab, avec un **niveau de preuve élevé**. **Des études permettant d'évaluer** si l'efficacité de ces traitements est associée à une amélioration à **long terme** de la QdV des patients sont nécessaires, ainsi que des études permettant de **comparer les biothérapies entre elles** (et non pas vs placebo) afin de déterminer si une biothérapie est supérieure à une autre en termes d'amélioration de la QdV.

▶ Assessment Report Variation EMA/H/C/000240/II/0150 ;

▶ **Bioéquivalence** : aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de Remsima®, Inflectra® et Flixabi® dans cette indication. Par **extrapolation** à partir des données de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance dans la PR ainsi que sur la base de données pré-cliniques, l'AMM a été octroyée à Remsima®, Inflectra® et Flixabi® dans le traitement de la RCH pédiatrique en tant que biosimilaire de Remicade®.

*Clinical Study Report (étude C0168T72). Turner D et al, 2011 ; Hyams J et al, 2012 ; Yoo DH et al, 2013 ; Park W et al, 2013 ; LeBlanc K et al, 2015 (Cochrane).*

**Cadre de prescription compassionnelle (ex-RTU)**

- **Traitement de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistant aux traitements conventionnels.**

*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.*

**ANSM/Protocole de suivi (octobre 2017, V2)**

- 10/2014 : Début RTU Remicade® pour une durée de 3 ans
- 10/2017 : Renouvellement de la RTU pour une durée d'un an et extension de la RTU aux biosimilaires de Remicade® : Flixabi®, Inflectra®, Remsima®
- 10/2018 : Renouvellement de la RTU pour une durée d'un an
- 04/2020 : Renouvellement de la RTU pour une durée de 3 ans
- 01/2023 : Renouvellement du CPC pour une durée de 3 ans

**Prise en charge en sus des GHS :**

- La RTU de Remicade avait été prise en charge en sus des GHS pour une durée de 3 ans à compter du 27/01/2015 (JO du 27/01/2015).

- Avis positif rendu par le collège de la HAS (cf. Décision n°2017.0199/SEM du 13 décembre 2017)

- Inscription sur le référentiel liste en sus du ministère des solidarités et de la santé.

- **HAS/Avis favorable à la prise en charge dérogatoire (Avis HAS-CT du 22 avril 2020)**

- **ANSM/Décision du 17/01/2023 portant renouvellement du cadre de prescription compassionnel (CPC)**

► **Rapport de synthèse 1 (ANSM 2016)** : 9 patients inclus dans la RTU au 27/10/2015 ; Dose moyenne administrée = 4.6 mg/kg pour un délai moyen entre les administrations de 6.9 semaines. 1 arrêt de traitement chez un patient en rémission.

**Epargne cortisonique**: l'initiation du traitement par Remicade® est suivie dès la semaine 6 d'une diminution de la posologie des corticoïdes. Cette diminution se stabilise en moyenne après 6 mois de traitement entre 50 et 60% de la dose initiale

**Bilan biologique sanguin**: les résultats du bilan réalisé au cours du suivi sont stables et normaux chez 2 patients. Une amélioration stable selon le critère binaire (normal/anormal) est observée chez 3 patients alors qu'une détérioration stable est observée chez 1 patient.

**Critères NIH** : Pour 6 patients, l'amélioration d'au moins un critère d'activité NIH a été documentée. Pour 2 patients, aucune amélioration d'un critère d'activité NIH a été documentée alors que pour un patient, il a été observé une fluctuation de ces critères.

► **Rapport de synthèse 2 (ANSM 2017)**

#### **Pertinence scientifique :**

Au cours de plusieurs essais cliniques, efficacité observée sur les symptômes de la maladie de Takayasu cortico-dépendante ou réfractaire après traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs notamment méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide.

L'efficacité repose sur **quelques études rétrospectives ou séries de cas cliniques**.

Dans **l'étude ouverte d'Hoffmann**, n=8, il a été observé une rémission clinique chez 67% et une rémission partielle chez 27% des patients.

Depuis 2004, moins d'une centaine de patients ont été traités par anti-TNF $\alpha$  dans cette indication.

55 patients parmi 84 ont reçu leur traitement anti-TNF $\alpha$  en association avec un traitement immunosuppresseur (méthotrexate 38/59 et azathioprine 13/59). 22 patients parmi 74 ont pu diminuer ou arrêter leur dose d'immunosuppresseurs. Parmi les 84 patients analysables, 31 ont présenté une rémission complète et 45 ont eu une réponse partielle. Il y a eu 9,5% de non-répondeurs.

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**.

L'ensemble de ces données est en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable de Remicade® en **troisième ligne de traitement** dans la maladie de Takayasu.

► **HAS / PNDS (10/2019) relatif à l'artérite de Takayasu**

L'intérêt des biothérapies a été évalué principalement dans des études ouvertes rétrospectives chez des patients réfractaires aux immunosuppresseurs classiques ou corticodépendants.

Les antagonistes du TNF $\alpha$ , principalement l'infliximab, ont été évalués dans plusieurs séries ouvertes. Les taux de réponse clinique (complète ou partielle) d'environ 80% et l'effet d'épargne cortisonique chez ces patients, ayant eu le plus souvent plusieurs lignes d'immunosuppresseurs, semblent indiquer une efficacité de ces agents. [...] L'expérience acquise dans les formes sévères avec les traitements biologiques concerne surtout la voie IV.

*Hoffman GS et al, 2004 ; Della Rossa A et al, 2005 ; Jolly M et al., 2005 ; Tanaka F et al., 2006 ; Schmidt J et al., 2012 ; Mekinian A et al., 2012 ; Mirault T et al, 2012 ; Reny JL et al, 2003 ; Comarmond C et al, 2012 ; Molloy ES et al, 2008 ; Karageorgaki ZT et al, 2007 ; Filocamo G et al, 2008.*

#### **Ex-PROTOCOLES TEMPORAIRES DE TRAITEMENT (ex-PTT)**

- Pyoderma gangrenosum non associé à une MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), après vérification de l'absence de néoplasie associée, en 3<sup>ème</sup> intention en cas d'échec ou de résistance ou de contre-indication à un traitement bien conduit par : en 1<sup>ère</sup> intention : un corticoïde par voie

générale et/ou un immunosuppresseur, notamment la ciclosporine, en 2<sup>ème</sup> intention : traitements du pyoderma gangrenosum tels que la dapsonne, les cyclines...

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSaPS Anti-TNF 01/03/2008

**Pertinence scientifique** en 2008 : L'étude de Brooklyn (Gut 2006) rapporte 11 cas non associés à des MICI parmi les 30 patients inclus. Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle montrant une efficacité significative de l'infliximab dès la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport au placebo (n=6/13 (46%) vs n=1/17 (6%) (p = 0,025). Les patients non répondeurs à la 2<sup>ème</sup> semaine ont reçu en ouvert une dose de 5 mg/kg d'infliximab. Pour les cas non associés à des MICI, il a été observé à la 6<sup>ème</sup> semaine de traitement : 21% de guérison, 52% d'amélioration et 52% de non-réponse. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus dans le pyoderma gangrenosum associé aux MICI. *Brooklyn TN, Dunnill MG et al. (2006) ; Swale VJ, Saha M et al. (2005).*

- Pyoderma gangrenosum associé aux MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) non évolutives et réfractaire aux corticoïdes et immunosuppresseurs (en seconde intention)

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSaPS Anti-TNF 01/03/2008

**Pertinence scientifique** en 2008: Une étude randomisée en double-aveugle (Brooklyn, 2006) chez 30 patients a montré une efficacité significative de l'infliximab dès la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport au placebo (p = 0,025). Les patients non répondeurs à la 2<sup>ème</sup> semaine ont reçu en ouvert une dose de 5 mg/kg d'infliximab : une amélioration chez 69% des non répondeurs à 4 et 6 semaines et une rémission complète à 6 semaines pour 21% d'entre eux, ont été observées. L'efficacité de l'infliximab dans le PG associé à des MICI non évolutives a également été rapportée par différents auteurs dans plusieurs séries de patients. El grave : 1 poussée d'insuffisance cardiaque avec arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA). *Brooklyn TN, Dunnill MG et al. (2005) ; Reichrath J, Bens G et al (2005) (revue de la littérature); séries de cas : Kiran RP, O'Brien-Ermlich B et al (2005) (n=5); Sapienza MS, Cohen S et al. (2004) (n=4); Kaufman I, Caspi D et al. (2005) (n=4); Regueiro M, Valentine J et al. (2003) (n=13); Kugathasan S, Miranda A et al. (2003) (4 enfants 9-16 ans); Ljung T, Staun M et al. (2002) (n=8)*

- Uvéite grave non infectieuse, en phase aiguë, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ; uvéite postérieure de la maladie de Behçet

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSaPS Anti-TNF 01/12/2006

Proposition d'avis favorable pour une RTU en com. d'AMM le 25/10/2012 (RTU non publiée à ce jour)

**Pertinence scientifique** : Etudes ouvertes (4 prospectives) non contrôlées à petits effectifs (53 patients au total) mais toutes positives. L'efficacité était mesurée par l'acuité visuelle et des signes oculaires inflammatoires. Les auteurs concluent à une **efficacité rapide et importante** de l'infliximab, permettant une réduction des immunosuppresseurs, la corticothérapie en particulier. L'effet à long terme de l'infliximab dans cette situation est peu documenté. *Murphy, Ayliffe et al. (2004) ; Bodaghi, Bui Quoc et al. (2005) ; El-Shabrawi Y, Hermann J et al. (2002); Joseph A, Dev R et al. (2003) ; Lindstedt EW, Baarsma GS et al. (2005) ; Okada AA et al (2012) ; Richards JC, Tay-Kearney ML et al. (2005) ; Sfikakis PP, Kakhamanis PH et al. (2004) ; Suhler EB, Smith JR et al. (2005) ; Tugal-Tutkun-I, Mudun A et al. (2005). Protocole européen CENTOCOR (uvéites endogènes, vascularites rétinienne suivi sur 46 semaines).*

► **Recommandations EULAR** (European League Against Rheumatism ) dans le traitement de la maladie de Behçet.

► **PNDS Maladie de Behçet**, réalisé sous l'égide du Centre de Référence des Maladies Auto-inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire (CeRéMAIA) et de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAIR) - 12/2019

Ce PNDS précise que : « **Tous les traitements médicamenteux sont prescrits hors AMM au cours de la maladie de Behçet** ». Les différentes **thérapeutiques** chez l'**adulte** et chez l'**enfant** sont mentionnées, selon les **atteintes**.

Chez l'adulte, en cas de poussée aiguë d'uvéite postérieure avec œdème maculaire et/ou vascularite rétinienne, des perfusions intraveineuses d'infliximab à la dose de 5 mg/kg ou des injections sous cutanées



## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**INFLIXIMAB**

Nom commercial :

**REMICADE® et BIOSIMILAIRES**  
**(FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA®, ZESSLY®)**

OMEDIT IDF 2023

Version : 50

Création : Juillet 2005  
Révision : Janvier 2023

d'adalimumab (80 mg dose initiale puis 40 mg/15 jours) permettent d'obtenir une amélioration rapide dans la majorité des cas.

► **06/2020 : HAS - PNDS « uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte » (05/2020)**  
- (35, 36) **Maladie de Behçet** : Toute uvéite postérieure sévère ou panuvéite justifie l'association corticothérapie systémique + biothérapie (Ac anti-TNF $\alpha$ ) ou INF $\alpha$ . Envisager une **diminution** du traitement de fond qu'après min 2 ans de rémission ophtalmologique et avis d'expert.

### SITUATIONS CLINIQUES NON ACCEPTABLES

- Syndrome de Gougerot-Sjögren

#### SITUATION NON ACCEPTABLE

■ RBU Anti-TNF 01/12/2006

**Pertinence scientifique en 2006**: 2 études ouvertes à petits effectifs positives pour l'infliximab (Steinfeld, 2001 n=16 et 2002 n=10), mais une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée vs placebo (Mariette, 2004) (n=103) ne permet **pas de conclure à l'efficacité de ce médicament** dans cette pathologie. La différence entre le **placebo et le groupe infliximab n'est pas statistiquement significative** à 10 semaines (p=0,89) ni à 22 semaines (p=0,62) de traitement. Aucun effet indésirable grave inattendu n'a été observé. *Mariette et al. (2004) ; Steinfeld SD et al. (2001) ; Steinfeld SD et al. (2002)*

- **HAS/PNDS relatif à la maladie (ou syndrome) de Sjögren** (04/2022)

2 essais contrôlés versus placebo ont montré l'absence d'efficacité des anti-TNF, qui ne sont donc pas indiqués dans le SSj. De plus, les souris transgéniques BAFF (cytokine qui est augmentée dans SSj) ont un risque augmenté de survenue de lymphome quand elles sont invalidées pour le TNF ou traitées par anti-TNF.

### SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UNE ANALYSE DE LA LITTÉRATURE A ÉTÉ RÉALISÉE A UN TEMPS T

- Arthrites juvéniles idiopathiques

#### SITUATION HORS AMM

- **HAS / PNDS (08/2018) relatif à la maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte**

Les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

► **HAS/PNDS relatif aux Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles)** (10/2017). Ce PNDS est relatif à la prise en charge optimale de 4 formes d'AJI : systémique (maladie de Still) ; oligoarticulaire ou polyarticulaire sans facteur rhumatoïde ; associée aux enthésites. Concernant le « switch » d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF en cas d'inefficacité du 1<sup>er</sup> traitement, la probabilité de succès d'un traitement par infliximab (pas d'AMM dans l'AJI) ou adalimumab, après échec d'un traitement par étanercept en 1<sup>ère</sup> intention, semble faible (données à confirmer en raison du faible nombre d'études).

- Hépatite auto-immune

#### SITUATION HORS AMM

► **HAS/PNDS (09/2021) : Hépatite auto-immune (Centre de référence constitutif des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes, FILFOIE)**. D'autres traitements immunosuppresseurs tels que le tacrolimus, la cyclosporine, le rituximab, l'**infliximab** peuvent être utilisés, en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne en cas d'intolérance ou d'inefficacité au mycophénolate mofétil (le



tacrolimus est la molécule de choix). Ces traitements doivent être instaurés au sein de centres experts après discussion en RCP.

- Hidrosadénite suppurée

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

**Revue Cochrane en 2015** (Ingram et al) : 12 essais cliniques retenus, mais seulement 4 essais cliniques (le plus souvent vs placebo et réalisés par l'industrie pharmaceutique) sur l'utilisation d'un antiTNF $\alpha$ , l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab. L'infliximab (à la dose de 5 mg/kg, effet observé dès S8) a **amélioré la qualité de vie** (score DLQI).

Le niveau de preuve est qualifié par les auteurs de **modéré**.

*Ingram JR et al, 2015 (Cochrane)*

- Maladie de Behçet hors uvéites

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL:** Pas de proposition de RTU (réévaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Les données disponibles dans la maladie de Behçet hors uvéites reposent sur 4 études ouvertes et **sont insuffisantes (n=5-21)** ;

**Il existe des alternatives thérapeutiques** : colchicine, immunosuppresseurs et INF alpha (utilisation hors AMM).

► **Revue COCHRANE 2014** (Nava F et al) : Objectif : évaluation du bénéfice/risque des traitements disponibles incluant les biothérapies. Recherche bibliographique : **aucune étude contrôlée** n'a pu répondre aux critères d'inclusion de la revue. Une seule étude potentiellement éligible a dû être exclue. → Les auteurs précisent qu'il n'y a **aucune preuve** pour valider ou refuser les bénéfices de ces substances dans le traitement des patients présentant le **syndrome Neuro-Behçet**.

**Des essais cliniques contrôlés multicentriques sont nécessaires pour accompagner la pratique clinique.**

► **PNDS Maladie de Behçet**, réalisé sous l'égide du Centre de Référence des Maladies Auto-inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire (**CeRéMAIA**) et de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (**FAIR**) - 12/2019

Ce PNDS précise que : « **Tous les traitements médicamenteux sont prescrits hors AMM au cours de la maladie de Behçet** ». Les différentes **thérapeutiques** chez l'adulte et chez l'enfant sont mentionnées, selon les **atteintes** (cutanéomuqueuses, articulaires, ophtalmiques, neurologiques, vasculaires, et digestives).

- Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU Anti-TNF 01/04/2008**

**Pertinence scientifique** : Le niveau de preuve de l'infliximab dans cette situation en 2008 était faible. Dans les séries de cas publiées, il existe des **biais de sélection** : les patients inclus avaient des formes à manifestations cutanées, de meilleur pronostic, et rarement des manifestations hépatiques de moins bon pronostic. L'atteinte digestive n'est pas un critère prédictif fiable de réponse à l'infliximab.

**Le risque de complications infectieuses**, en particulier fongiques, apparaît de façon nette dans les publications et nécessite d'être évalué.

*Kobbe, Schneider et al. (2001) (n=4) ; Jacobsohn, Hallick et al. (2003) (n=11) ; Couriel D, Saliba K et al. (2004) (n=21) ; Jacobsohn DA, Vogelsang GB. (2004) (revue de la littérature) ; Marty FM, Lee SJ et al. (2003) ; Patriarca F, Sperotto A et al. (2004) (n=32).*

- Maladie de Horton

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU Anti-TNF 01/04/2008 : **le niveau de preuve est très faible.**

■ PNDS Artérite à cellules géantes (Horton) 07/2017

« Les études randomisées qui ont évalué l'intérêt clinique des anti-TNF dans cette situation clinique (adalimumab, etanercept, infliximab) sont négatives. » *Andonopoulos AP et al. (2003) ; Cantini F et al. (2001).*

- Maladie de Kawasaki

#### SITUATION HORS AMM

► **08/2022 : HAS / PNDIS relatif à la maladie de Kawasaki** - CeRéMAIA FAI<sup>2</sup>R

- L'intensification thérapeutique inclue notamment une 2<sup>ème</sup> perfusion d'IgIV, les corticoïdes, l'infliximab et l'anakinra.
- L'infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique utilisé pour le traitement de la MK réfractaire. Trois études comparant IgIV en première ligne vs. IgIV plus IFX ont montré une réduction plus rapide de la fièvre, une diminution plus rapide de la CRP et une durée d'hospitalisation plus courte. Une seule de ces études (étude japonaise) a montré un effet préventif sur le développement des anévrismes coronaires.
- L'utilisation de l'IFX doit être décidée par un expert

► **Revue COCHRANE 08/2019 (Yamaji N et al) : « TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children ».** Evaluation de l'efficacité et de la tolérance des anti-TNF dans le traitement des enfants atteints d'une maladie de Kawasaki. Cinq essais contrôlés randomisés (RCT) (n=494) comparant les anti-TNF vs placebo ou vs autres traitements ont été inclus dans la méta-analyse :

- bénéfice clinique observé dans le groupe anti-TNF en termes de résistance au traitement et de réactions liées à la perfusion
- aucune différence significative observée en termes d'incidence d'anomalies artérielles coronaires, et d'EI de type infections et réactions cutanées.

- Maladie de Still de l'adulte réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate

**Arrêt du PTT** ■ Commission d'AMM du 25/10/2012 (proposition d'interruption du PTT sans RTU)

**Pertinence scientifique** : Données de la littérature qui restent **insuffisantes en 2012**. 3 études ouvertes non contrôlées (Dechant et al. (2004) ; Kraetsch et al. (2001) ; Kokkinos et al. (2003)) et 1 étude rétrospective (Fautrel et al. (2005)). Effectifs très réduits, avec au total 38 patients. Une amélioration rapide a été obtenue chez ¾ des patients dans ces études de **niveau preuve médiocre**.

**Il existe deux alternatives thérapeutiques** avec des médicaments **qui sont toutefois utilisés hors AMM** : anakinra et tocilizumab.

*Dechant C, Schauenberg P et al. (2004) ; Fautrel B, Sibilia J et al. (2005) ; Kokkinos A, Iliopoulos A et al. (2003) ; Kraetsch HG, Antoni C et al. (2001) ; Caramaschi, Biasi et al. 2002 (case report).*

- Onycho-pachydermo périostose psoriasique

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ RBU Anti-TNF 01/04/2008

**Pertinence scientifique** : L'insuffisance des données en 2008 n'a pas permis d'évaluer le bénéfice/risque de l'adalimumab dans le traitement de l'onychopachy-dermopériostose psoriasique.

Un seul cas rapporté et publié en 2008 montre l'efficacité de l'adalimumab pour traiter cette pathologie.  
*Bongartz T et al, 2005.*

- Périartérite noueuse

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ RBU Anti-TNF 01/04/2008

**Pertinence scientifique** : Les cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  joueraient un rôle important dans la pathogénie de la réponse immunitaire des maladies systémiques.

L'effet de l'infliximab, un anti-TNF, a été rapporté chez 2 patients ayant une périartérite noueuse.  
*Al-Bishri J et al. (2005) ; Garcia-Porrúa C et al. (2003).*

- Polyangéite microscopique et maladie de Wegener réfractaires au traitement immunosuppresseur

**Arrêt du PTT** ■ Commission d'AMM du 25/10/2012 (proposition d'interruption du PTT sans RTU)

**Pertinence scientifique : Rituximab supérieur à l'infliximab dans cette indication** (étude RATRAP publiée en 2011). Bartolucci P (2002) ; Booth A (2002-2004) ; Kleinert J (2004) ; Lamprecht P (2002) ; Mukhtyar C (2005) ; Rozin A (2003) ; De Menthon (2011).

- Polychondrite chronique atrophiante

#### **SITUATION HORS AMM**

► **HAS/PNDS (05/2021) « Polychondrite chronique atrophiante »** (filières de santé maladies rares FAI2R) :

- Plusieurs thérapies ciblées ayant une AMM pour les rhumatismes inflammatoires ont été essayées avec une efficacité inconstante et parfois transitoire : en particulier les anti-TNF- $\alpha$  ou anti-IL-6 (notamment tocilizumab), voire anakinra ou abatacept ; une courte étude ouverte sur le rituximab s'est avérée décevante.

- Concernant les manifestations : un traitement de fond par immunosuppresseur (préférentiellement MTX) se justifie en cas de recours fréquent à la corticothérapie, de cortico-dépendance ou d'EI significatifs des AINS et/ou de la corticothérapie. En cas d'échec du MTX, il est possible de recourir à un immunosuppresseur de 2<sup>ème</sup> intention (parmi lesquels, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le léflunomide) et/ou une thérapie ciblée (préférentiellement anti-TNF ou inhibiteur du récepteur de l'IL-6).

- Sarcoïdose

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL:** Pas de proposition de RTU en l'état actuel des connaissances (réévaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

**Pertinence scientifique :** En 2012, les données de la littérature sont **insuffisantes**. Les cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  jouent un rôle dans la pathogénie de la réponse immunitaire des maladies systémiques. L'effet de l'infliximab dans les essais randomisés en double aveugle contre placebo publiés ne permet pas de conclure car les résultats sont contradictoires en ce qui concerne la capacité vitale forcée (CVF). Etude de phase 2 randomisée (2008), contrôlée contre placebo chez 138 patients ayant une sarcoïdose pulmonaire: le traitement par infliximab (n=93) pendant 24 semaines a entraîné une augmentation de la CVF de 2,5% (aucun changement sous placebo) ; la réponse semble plus robuste chez les patients les plus atteints. Dans un autre essai contrôlé randomisé, *versus* placebo (2006, n=13), l'infliximab a été associé à une augmentation de 15% de la CVF (différence non significative avec le placebo). Publication en 2012 d'une revue sur la sarcoïdose (sur facteurs de risque, clinique, diagnostic et traitements) par l'American College of Physicians. *Baughman 2001, Rossmann 2006, Baughman 2008, O'Regan 2012.*

- Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA)

#### **SITUATION HORS AMM**

► **HAS/PNDS (06/2019) : Actualisation « Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA = granulomatose avec polyangéite (GPA, granulomatose de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, syndrome de Churg-Strauss), polyangéite microscopique(PAM)) ».** L'infliximab a fait l'objet d'une étude prospective pilote, l'essai RATRAP. Il peut être prescrit après discussion avec un centre de référence et/ou de compétence chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements validés comme le cyclophosphamide, le rituximab et le méthotrexate (vascularite réfractaire). Une autre molécule ciblant le TNF- $\alpha$ , l'étanercept, n'a en revanche pas montré d'efficacité dans un essai randomisé contre placebo mené aux Etats-Unis (essai WGET), avec un profil de tolérance défavorable.

Prescription à discuter avec un centre de référence ou de compétence.

- Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte

**SITUATION HORS AMM**

► **06/2020 : HAS - PNDS « uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte » (05/2020)**

- (28, 29) **Réponse insuffisante** à un traitement **immunosuppresseur conventionnel** : une biothérapie doit être discutée. Sauf CI, un Ac anti-TNF est la biothérapie de **1ère intention**. Dans certains cas sévères : introduction d'une biothérapie d'emblée peut être discutée (avis d'expert).
- (30) Patients **HLA-B27+ avec uvéites récidivantes** et/ou compliquées : discuter de **l'initiation d'un traitement de fond** par Ac anti-TNF, même en l'absence d'atteinte rhumatologique.
- (31) **En cas d'échec** Ac anti-TNF dans les UCNI intermédiaires et postérieures, discuter **le choix d'une autre ligne de traitement de fond** avec un **centre expert**.
- (32) **En cas de manque d'efficacité d'une biothérapie** : **possibilité d'augmenter la dose ou de réduire l'intervalle entre 2 administrations** (hors AMM).
- (37) **Maintenir** le traitement **pendant min 2 ans** avec une **surveillance ophtalmologique rapprochée**. Discuter collégalement d'une **diminution/arrêt** de traitement qu'à partir des données ophtalmologiques. Surveillance ophtalmologique au long cours à prévoir dans tous les cas (possibles évolutions torpides ou rechutes).
- (38) **Bilan pré-biothérapie** par anti-TNF d'une uvéite intermédiaire ou postérieure : **IRM cérébrale** recommandée pour rechercher des **lésions démyélinisantes**.
- (41, 42) **UCNI de l'AJI** et UCNI idiopathiques de même sémiologie ophtalmologique : le méthotrexate est le traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention. Dans certains cas sévères : discuter sur **l'introduction d'une biothérapie d'emblée** en association avec le méthotrexate et **sur avis d'expert**. En cas d'échec du méthotrexate, il est recommandé **d'initier un traitement par Ac anti-TNFα**.

**Références bibliographiques :**

- Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF pathway: use of Infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002; 132 :414-422.
- Al-Bishri J, le Riche N et al. Refractory polyarteritis nodosa successfully treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32(7):1371-3.
- Andonopoulos AP, Maimaris N, Daoussis D, Bounas A, Giannopoulos G. Experience with Infliximab (antiTNFα monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1116.
- Antoni C et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis : results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rhum. Dis.* 2005 ; 64 :1150-1157.
- Antoni, C., C. Dechant, et al. (2002). "Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation." *Arthritis Rheum* 47(5): 506-12.
- Baldassano, R., C. P. Braegger, et al. (2003). "Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease." *Am J Gastroenterol* 98(4): 833-8.
- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti- TNFα antibody Infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients.
- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vascuolitis and Diffuse Lung Diseases* 2001; 18:70-74.
- Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them [Editorial]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008;25:76-89.
- Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B et al, Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 962-4.
- Bongartz T, Harle P, Friedrich S et al, Successful treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis (POPP) with adalimumab. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):280-2.
- Booth A, Harper L, Hammad T et al, Prospective study of TNFα blockade with Infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Nephrol* 2004; 15: 717-721.
- Booth A, Jefferson H, Ayliffe W et al, Safety and efficacy of TNFα blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum* 2002; 61:559.
- Braun, J., J. Brandt, et al. (2003). "Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial." *Arthritis Rheum* 48(8): 2224-33.
- Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial *Gut.* 2006 Apr;55(4):505-9.
- Bukulmez, H. and R. A. Colbert (2002). "Juvenile spondyloarthropathies and related arthritis." *Curr Opin Rheumatol* 14(5): 531-5.



- Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*. déc 2021;5(12):852-61.
- Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula O, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab : report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2933-5.
- Caramaschi, P., D. Biasi, et al. (2002). "A case of adult onset Still's disease treated with infliximab." *Clin Exp Rheumatol* 20(1): 113.
- Cauza, E., M. Spak, et al. (2002). "Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab." *Rheumatol Int* 22(6): 227-32.
- Cezard, J. P., N. Nouaïli, et al. (2003). "A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric crohn disease." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36(5): 632-6.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al, Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.
- Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug 28. pii: annrheumdis-2015-207764.
- Chung, E. S., M. Packer, et al. (2003). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial." *Circulation* 107(25): 3133-40.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al ; SONIC Study Group, Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
- Colombel JF et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Longterm Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
- Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, Cacoub P, Saadoun D. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11:678-84.
- Cortot. Crohn's disease. *Orphanet Encyclopedia*, Juin 2003
- Couriel D, Saliba K, Ippoliti C, de Lima M, Champlin R et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004; 104 (3):649-654.
- Daien, C., Hua, C., Gaujoux-Viala, C., Cantagrel, A., Dubremetz, M., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, X., Nayral, N., Richez, C., Saraux, A., Thibaud, G., Wendling, D., Gossec, L., & Combe, B. (2019). Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint bone spine*, 86(2), 135-150.
- Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE et al, Longterm outcome of TNF $\alpha$  blockade in adult-onset Still's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(23): 1308-12.
- Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G et al, Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent ? *Rheumatology* 2005; 44(8):1074-5.
- De Menthon M, Cohen P, Pagnoux C et al, Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S63-71.
- 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.
- El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis Factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109(12): 2342-46.
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumors necrosis factor  $\alpha$  blocking agents in refractory adult Still's disease : an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-266.
- Ferrante M, Vermeire S, Fidder H et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *JCC* 2008;2: 219-225.
- 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.
- Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA et al. Successful response to infliximab in a patient with undifferentiated spondyloarthropathy coexisting with polyarteritis nodosa-like cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6 suppl 32): S138.
- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al ; French Society for Rheumatology, Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine*. 2014 Jul;81(4):287-97.
- Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L et al ; Club Rhumatismes et Inflammations (CRI); French Society for Rheumatology, Recommendations for using TNF $\alpha$  antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):574-81.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S et al, Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534-42.
- Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 :1427-1430.
- Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer DP, et al. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: a single- center experience. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19:1091-1097
- Hanauer, S. B., B. G. Feagan, et al. (2002). "Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial." *Lancet* 359(9317): 1541-9.



- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77:808–818.
- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patient with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(7):2296-2304.
- Homeff, G. and R. Burgos-Vargas (2002). "TNF-alpha antagonists for the treatment of juvenile-onset spondyloarthritides." *Clin Exp Rheumatol* 20(6 Suppl 28): S137-42.
- 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
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 863-873.
- Hyams J et al. induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.2012;10(4):391-399 2008;46:293-298.
- Ingram JR, Woo PN, Chua SL et al, Interventions for hidradenitis suppurativa. **Cochrane** Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD010081.
- Jacobsohn, D. A., J. Hallick, et al. (2003). "Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series." *Am J Hematol* 74(2): 119-24.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Anti-cytokine therapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Curr Pharm Des*.2004; 10(11):1195-205.
- Jolly M, Curran JJ. Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(4):213-5.
- Joseph A, Dev R, Harminder HS et al, Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110(7): 1449-53.
- Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, Skopouli FN. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol*. 2007;26:984-7.
- Kavanaugh, A., E. W. St Clair, et al. (2000). "Chimeric anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy." *J Rheumatol* 27(4): 841-50.
- Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int*. 2005 Aug;25(6):406-10. Epub 2004 Aug 12.
- Kiran RP, O'Brien-Ermlich B, Achkar JP, Fazio VW, Delaney CP. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1397-403.
- Kleinert J, Lorenz M, Köstler W, Hörl W, Sunder-Plassman G, Soleiman A. Refractory Wegener's granulomatosis responds to tumor necrosis factor blockade. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(9-10): 334-338.
- Kobbe, G., P. Schneider, et al. (2001). "Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse anti-TNFα antibody." *Bone Marrow Transplant* 28(1): 47-9.
- Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P et al, Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with Infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2003; 23: 45-49.
- Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with Infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 55-57.
- Kugathasan S, Miranda A, Nocton J et al, Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Aug;37(2):150-4.
- Laharie D et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ;380:1909-1915.
- 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.
- Lamireau T. et al. Efficacy and tolerance of infliximab in Children and Adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-750.
- Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T et al, Effectiveness of TNFα blockade with Infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 1303-1307.
- LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD008655
- Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van-Hagen PM. Anti-TNF-α therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(5): 533-6.
- Lionetti P, Bronzini F et al. (2003). "Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* 18(4): 425-31.
- Lipsky, P. E., D. M. van der Heijde, et al. (2000). "Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group." *N Engl J Med* 343(22): 1594-602.
- Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-α blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Sep;37(9):1108-10.
- Lochs, H., G. Adler, et al. (1999). "Anti-TNF antibody in Crohn's disease--status of information, comments and recommendations of an international working group." *Z Gastroenterol* 37(6): 509-12.

- Maini, R., E. W. St Clair, et al. (1999). "Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) *versus* placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group." Lancet **354**(9194): 1932-9.
- Mamula, P., J. E. Markowitz, et al. (2002). "Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis." J Pediatr Gastroenterol Nutr **34**(3): 307-11.
- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al, Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2004 ; 50(4) : 1270-1276.
- Marteau et al. Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcérohémorragique. Gastroenterol clin biol 2004;28 : 955-960.
- Marty FM, Lee SJ, Fahey MM et al, Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. Blood. 2003; 102(8):2768-76. Epub 2003 Jul 10.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468
- Mekinian A, Néel A, Sibilia J, et al ; 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 (Oxford). 2012 May;51(5):882-6.
- Mirault T, Emmerich J. Maladie de Takayasu. Comment la prendre en charge ? Presse Médicale 2012; 41:975-85.
- 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.
- Mukhtyar C, Luqmani R. Current state of tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade in Wegener's granulomatosis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 31-36.
- Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. Ophthalmology 2004;111(2):352-6.
- Nava F, Ghilotti F, Maggi L, Hatemi G, Del Bianco A, Merlo C, Filippini G, Tramacere I. Biologics, colchicine, corticosteroids, immunosuppressants and interferon-alpha for Neuro-Behçet's Syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2014, Issue 12. Art. No.: CD010729.
- Ogilvie, A. L., C. Antoni, et al. (2001). "Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate." Br J Dermatol **144**(3): 587-9.
- Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M ; Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol. 2012 May 1;130(5):592-8.
- O'Regan A, Berman JS, Cotton D et al, Sarcoidosis, Ann Intern Med. 01 May 2012;156(9):ITC5-1.
- 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.
- Paccou J, Wendling D, Current treatment of psoriatic arthritis: Update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis, Joint Bone Spine, 2014 [Article in press].
- Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of **CT-P13** and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;0:1-8.
- Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, Ciceri F, Milone G, Cesaro S, Bandini G, Dini G, Corradini P, Fanin R. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Haematologica. 2004;89(11):1352-9.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins – HAS – Actualisation (06/2019) « Vasculites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA = granulomatose avec polyangéite (GPA, granulomatose de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA, syndrome de Churg-Strauss), polyangéite microscopique(PAM)) ».
- Protocole National de Diagnostic et de Soins – HAS – 10/2019 « artérite de Takayasu » (élaboré sous l'égide du centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire (CeRéMAIA), et du Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI<sup>2</sup>R) et de la Filière des maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique (FAVA-MULTI).
- Present, D. H., P. Rutgeerts, et al. (1999). "Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease." N Engl J Med **340**(18): 1398-405. Rheumatology 2002; 41: 1126-1132.
- Regueiro M, Valentini J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2003 Aug;98(8):1821-6.
- Reich K, Nestle FO, Papp K et al, EXPRESS study investigators, Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
- Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. J Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. Am Acad Dermatol. 2005 Aug;53(2):273-83
- 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.

- 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.
- Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin and Experim Ophthalmol* 2005; 33: 461-468.
- Rossmann MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A doubleblinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201-8.
- Rozin A. Infliximab efficiency in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2003; 42(9): 1124-25.
- Rutggerts P, Sandborn WJ et al. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2200.
- Salvarani C, Cantini F et al. (2003). "Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study." *J Rheumatol* 30(4): 760-3.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerativcolitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-1260
- Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2004 Sep;49(9):1454-7.
- Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 : 1431-35.
- Sfikakis PP, Kakhmanis PH, Elezoglou A. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades- Behçet disease. *Annals of internal medicine* ; 140(5) : 404-6.
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK et al, Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jul;64(7):1079-83.
- Shin D, Kim Y, Kim YS, et al. A Randomized, Phase I Pharmacokinetic Study Comparing SB2 and Infliximab Reference Product (Remicade) in Healthy Subjects. *BioDrugs* 2015;29(6):381-8
- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E et al, Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183.
- Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgereit, F., Caporali, R., Cardiel, M. H., van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), 685–699.
- Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3301-3303.
- Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10): 2371-2375.
- Stokes DG, Kremer JM. Potential of tumour necrosis factor neutralization strategies in rheumatologic disorders other than rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 33(1):1-18.
- Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 903-12.
- Swale VJ, Saha M, Kapur N, Hoffbrand AV, Rustin MH. Pyoderma gangrenosum outside the context of inflammatory bowel disease treated successfully with infliximab. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Mar;30(2):134-6
- Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006; 45(5):313-6.
- Tugal-Tutkun-I, Mudun A, Urgancioglu M et al, Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2478-84.
- Turner D, Travis SP, Griffiths AM et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:574-588.
- Van Den Bosch, F., E. Kruithof, et al. (2002). "Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy." *Arthritis Rheum* 46(3): 755-65.
- Vernier- Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural History of Pediatric Crohn's disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1106-1113.
- Wendling D, Lukas C, Paccou J et al ; French Society for Rheumatology (SFR), Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2014 Jan;81(1):6-14.
- Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 8. Art. No.: CD012448.
- Yoo DH et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of **CT-P13** compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1-8.