

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE
BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX (INFLIXIMAB)**

RÉDIGÉS PAR :

Daniel J. G. Thirion, M.Sc., Pharm.D., BCPS

RÉVISÉS PAR :

Dr André Beaulieu, MD

Dr Edmond-Jean Bernard, MD, M.Sc. (Épid.), FRCP(C), FACG

Dr Gilles Boire, MD, M.Sc.

Dr Gary Wild, MD.CM. M.Sc. (Health Psychology), PhD, FRCP(C)

ET

LE COMITÉ SCIENTIFIQUE DU RRUM

Kateri Bourbeau, B. Pharm., M.Sc., B.C.P.S., L'Hôtel-Dieu du CHUQ

Sylvie Carle, B. Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill

Marie-France Demers, B. Pharm., M.Sc., clinique Notre-Dame des Victoires du Centre Hospitalier Robert-Giffard

Claudine Laurier, Ph.D., Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Danielle Pilon, MD, M.Sc., FRCP(C), Centre universitaire de santé de l'Estrie

Maurice St-Laurent, MD, FRCP(C), CHUL du CHUQ

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.	INDICATION	X						
	<p>En l'absence des contre-indications suivantes en début de traitement⁽¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Histoire d'hypersensibilité à l'infliximab, à des protéines murines ou à l'un des excipients du produit. ➤ Histoire d'infection grave active dans les 3 derniers mois, telle que prothèse infectée, septicémie, ostéomyélite, abcès nécessitant un drainage, tuberculose^(2,3) ➤ Histoire d'infection opportuniste active dans les 2 derniers mois telle que histoplasmosse, aspergillose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose ➤ Infection aiguë ou chronique causée par : hépatite B, hépatite C, CMV⁽⁴⁾, HIV, HTLV-1 ou HTLV-2 ➤ Sténoses ou strictures fibrotiques intestinales et symptomatiques^(4,5) ➤ Grossesse, allaitement ➤ Histoire de néoplasie maligne OU lymphoproliférative * ➤ Insuffisance cardiaque objectivée **⁽⁶⁾ ➤ Âge < 16ans 				<ul style="list-style-type: none"> ➤ *Néoplasies en rémission depuis plus de 5 ans, épithélioma spinocellulaire ou basocellulaire, adénome villeux ou tubulaire ➤ **Traitement instauré avant le 25 octobre 2001 		<p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Notes d'évolution ➤ Consultations médicales ➤ Rapport radiologique ou endoscopique 	

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.1	<p>Réduction des signes et des symptômes ⁽⁷⁾ (annexe 1) des poussées évolutives des formes modérées ou graves (annexe 2) de la polyarthrite rhumatoïde active depuis au moins 6 mois⁽⁸⁾, <u>en association</u> avec le méthotrexate, chez les sujets :</p> <p>a) dont la réponse à un médicament de classe A en combinaison avec un médicament de classe B pour 6 mois (dont 3 mois à la dose optimale ou maximale tolérée)(annexe 3) n'est pas satisfaisante (persistance de la maladie active)⁽⁹⁻¹²⁾</p> <p>OU</p> <p>b) qui ne tolèrent pas 2 ou plusieurs des associations en a)⁽¹³⁾</p>			1.1	en association avec le léflunomide ou l'azathioprine si intolérance ou contre-indication au méthotrexate			
1.2	<p>Traitement de la spondylite ankylosante sévère (annexe 2)⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ après échec avec le méthotrexate ou la sulfasalazine à la dose optimale ou maximale tolérée (annexe 3) pour 3 mois</p>			1.2	Utilisation de première intention en l'absence d'atteinte extra-axiale			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.3	<p>Réduction des signes et des symptômes⁽⁷⁾ (annexe 1) des poussées évolutives des formes modérées ou graves de l'arthrite psoriasique (annexe 2) active depuis au moins 6 mois⁽⁸⁾, en association avec le méthotrexate, chez les sujets :</p> <p>a) dont la réponse à un médicament de classe A en combinaison avec un médicament de classe B pour 6 mois (dont 3 mois à la dose optimale ou maximale tolérée)(annexe 3) n'est pas satisfaisante (persistance de la maladie active)⁽⁹⁻¹²⁾</p> <p>OU</p> <p>b) qui ne tolèrent pas deux ou plusieurs des associations en a)</p>			1.3	en association avec le léflunomide ou l'azathioprine si intolérance au méthotrexate oral et parentéral			
1.4	<p>Traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves (selon échelle à l'annexe 4 ou l'évaluation rapportée par le médecin) de la maladie de Crohn⁽¹⁹⁻²⁷⁾ chez les sujets réfractaires ou intolérants à un traitement complet et approprié avec un immunosuppresseur suite à un traitement avec un corticostéroïde ou en concomitance avec celui-ci (annexe 6)</p>							

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.5	Traitement transitoire de la forme grave de la maladie de Crohn (CDAI > 450) en attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur							
1.6	Maintien de la rémission des formes modérées ou graves de la maladie de Crohn ⁽²⁸⁻³⁰⁾ apparue dans les 14 jours suivant un traitement aigu efficace avec infliximab conforme au critère 1.4							
1.7	Traitement de la maladie de Crohn avec fistulation symptomatique et présente depuis au moins 3 mois ^(5,23,31-35)							
2.	Posologie et durée de traitement						2.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Feuilles d'administration
2.1	Dose							
2.1.1	Critères 1.1, 1.2 et 1.3				Si réponse incomplète ⁽³⁷⁾ :			
2.1.1.1	Dose : 3 mg/kg (poids corporel)	X						
2.1.1.2	Fréquence d'administration ^(10,12,31,36) :			2.1.1.1	Dose jusqu'à 5 mg/kg			
2.1.1.2.1	2 ^e dose : 2 semaines après la première	X						
2.1.1.2.2	3 ^e dose : 6 semaines après la première	X			OU			
2.1.1.2.3	aux 8 semaines par la suite	X		2.1.1.2.3	Administration aux 6 semaines			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
2.1.2	Critère 1.4			2.1.2.2	Deuxième essai si persistance des symptômes cliniques dans les 2 semaines suivant la première infusion ⁽¹⁹⁾			
2.1.2.1	Dose : 5 mg/kg	X						
2.1.2.2	Fréquence d'administration : 1 dose	X						
2.1.3	Critère 1.5			2.1.3.2	Deuxième essai si persistance des symptômes cliniques dans les 2 semaines suivant la première infusion			
2.1.3.1	Dose : 5 mg/kg	X						
2.1.3.2	Fréquence d'administration : 1 dose	X						
2.1.4	Critère 1.6							
2.1.4.1	Dose : 5 mg/kg	X						
2.1.4.2	Fréquence d'administration : aux 4-12 semaines ^(28,30)	X						
2.1.5	Critères 1.7			2.1.5.2.1	A) Résolution complète des symptômes : 3 ^e dose peut être omise			
2.1.5.1	Dose : 5 mg/kg	X		2.1.5.2.2	B) Séquence de traitement modifiée si effet indésirable qui retarde la 2 ^e ou 3 ^e dose			
2.1.5.2	Fréquence d'administration :	X						
2.1.5.2.1	2 ^e dose 2 semaines							
2.1.5.2.2	3 ^e dose 6 semaines plus tard ⁽⁵⁾							
2.2	Durée de traitement							
2.2.1	Critère 1.1, 1.2, 1.3 ⁽³⁷⁾							
2.2.1.1	Durée minimale de l'essai : 12 semaines	X		2.2.1.1	< 12 semaines si intolérance ou effets indésirables			
		X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
2.3	Durée d'administration							
2.3.1	Perfusion minimale de 2 heures (selon protocole à l'annexe 7) ^(1,37)	X						
3.	Effets indésirables - Contre-indications en cours de traitement						3.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Notes des infirmières
3.1	Infections légères à modérées des voies respiratoires supérieures (sinusite, rhinite, otite, pharyngite, bronchite), infections urinaires basses ou cutanées ⁽³⁷⁾		X	3.1	Infection résolue ou infection traitée et contrôlée	Traitement approprié de l'infection et interruption d'infliximab		
3.2	Infections graves (bactériémie, septicémie, choc septique, abcès, cellulite, pneumonie, ostéomyélite, prothèse infectée, varicelle, méningite aseptique), tuberculose ⁽³⁸⁾ , infections fongiques invasives (histoplasmosse), infections opportunistes (pneumocystose, listériose, CMV, VHS) ⁽³⁷⁾		X	3.2		Traitement approprié de l'infection et interruption d'infliximab OU Traitement approprié de l'infection et cessation d'infliximab OU Dans les cas de varicelle, interrompre infliximab et débiter immunoglobulines contre la varicelle-zoster (IGVZ)		

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.3	Réactions liées à la perfusion : urticaire, dyspnée, céphalées, hypotension (TA < 90/60), fièvre, frissons, prurit, douleur thoracique, hypertension (TA>160/100) ^(31,37)		X	3.3		Diminution de la vitesse de perfusion ET traitement correcteur (antihistaminiques, acétaminophène, corticostéroïdes) OU Interrompre la perfusion, traitement correcteur et reprise avec vitesse diminuée et pré-médication		
3.4	Réaction d'hypersensibilité retardée survenant 3-12 jours après l'infusion ^(31,37)		X	3.4		Traitement correcteur et doses subséquentes avec pré-médication		
3.5	Développement ou aggravation symptomatique de l'insuffisance cardiaque tels que oedème, essoufflement, fatigue ⁽⁶⁾		X	3.5		Cesser infliximab		
3.6	Affections malignes/troubles lymphoprolifératifs (lymphome, myélome, cancer du sein, mélanome, adénocarcinome rectal, carcinome squameux)		X	3.6	Épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire, adénome vilieux ou tubulaire	Cesser infliximab		
3.7	Sténoses ou strictures fibrotiques intestinales et symptomatiques ^(21,39)		X	3.7		Cesser infliximab		
3.8	Syndrome lupique et présence d'anticorps anti-nucléaires (ANA), anticorps ADN à double hélice (anti-dsDNA) ^(24,37)		X	3.8		Cesser l'infliximab		
3.9	Réaction anaphylactique ⁽³⁷⁾		X	3.9		Cesser infliximab et traitement correcteur		

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
4.	Interactions médicamenteuses - Associations médicamenteuses						4.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Feuilles d'administration
4.1	Vaccins vivants (Bacille Calmette Guérin, poliomyélite orale, fièvre jaune, typhoïde orale, oreillons, choléra, rougeole, rubéole, rotavirus, varicelle, variole) ⁽³⁷⁾		X	4.1		Administrer vaccin 8 semaines après infliximab et reprendre infliximab 4 semaines après vaccin ⁽⁴¹⁾		
4.2	Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (anakinra) ⁽⁴⁰⁾		X					
5.	Monitoring						5.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Notes des infirmières ➤ Notes d'évolution ➤ Résultats de laboratoire
5.1	<u>Pré-traitement :</u>							
5.1.1	β-HCG	X		5.1.1	Personne stérile			
5.1.2	Radiographie pulmonaire	X						
5.1.3	PPD 5 TU ^(24,38)	X						
5.1.4	Signes et symptômes d'infection (incluant la tuberculose)	X						
5.1.5	Poids corporel	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
5.2	<u>Au cours de l'infusion</u> ⁽³⁷⁾ Signes vitaux (pression artérielle, température, rythme et fréquence cardiaque, fréquence respiratoire) à toutes les 30 minutes durant la perfusion et 30 minutes après la fin de la perfusion	X						
5.3	<u>En cours de traitement</u>							
5.3.1	Signes et symptômes d'infection (examen physique, température, site d'injection) évalués au moins une fois	X						
5.3.2	Signes et symptômes de tuberculose surveillés	X						
5.4	<u>Enseignement au patient</u>	X						
5.4.1	Des signes et symptômes d'infection à surveiller							
5.5	Évaluation radiologique aux 12 mois (Degré d'atteinte des mains, poignets, pieds et des articulations avec problèmes mécaniques)	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS	
		P	A						
6.	Résultats thérapeutiques						6.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution 	
6.1	Critère 1.1 et 1.3 ^(7,42-46)								
6.1.1	12 semaines après le début du traitement puis aux 6-12 mois : Observation d'une diminution du nombre de synovites actives d'au moins 20% accompagnée de l'amélioration d'un des paramètres suivants (par rapport aux valeurs pré-traitement) : <ul style="list-style-type: none"> - Protéine C réactive - Vitesse de sédimentation des érythrocytes - Mesure d'activité fonctionnelle (HAQ ou MHAQ) ⁽⁴⁶⁾ - Durée de raideur matinale - Degré de fatigue (selon l'échelle visuelle analogue) 	X							
6.1.2	Apparition de nouveaux problèmes mécaniques ou de maladie extra-articulaire		X						
6.1.3	Disparition de maladie extra-articulaire	X							
6.1.4	Réponse clinique notée à l'aide de l'ACR20, ACR50 ou ACR70	X							

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
6.2	Critère 1.2							
	Valeurs notées à 12 semaines comparées à celles en pré-traitement puis vérifiées aux 6-12 mois :							
6.2.1		X						
6.2.2	Protéine C réactive	X						
6.2.3	Vitesse de sédimentation des érythrocytes	X						
6.2.4	Mesure d'activité fonctionnelle ⁽⁴⁶⁾	X						
6.2.5	Durée de raideur matinale	X						
6.2.6	Degré de fatigue (selon l'échelle visuelle analogue)		X					
6.2.7	Apparition de nouveaux problèmes mécaniques ou de maladie extra-articulaire	X						
6.2.8	Disparition de maladie extra-articulaire	X						
	Réduction des doses de corticostéroïdes							
6.3	Critères 1.4, 1.6 ^(22,47)							
	Valeurs obtenues en comparaison de celles en pré-traitement , 2 semaines après la 1ière infusion et la 2ième infusion et aux 8 semaines par la suite.							
6.3.1	Résultats améliorés à l'échelle CDAI ^(18,48,49)	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
6.4	Critère 1.7 ^(22,47)							
	Valeurs obtenues à 2 semaines après 1 ^{ière} , 2 ^{ième} et 3 ^{ième} infusion en comparaison de celles en pré-traitement :							
6.4.1	Nombre de fistules diminué de moitié	X						
6.4.2	Résultats améliorés à l'échelle CDAI (annexe 4A) ^(18,48,49)	X						
6.4.3	Résultats améliorés à l'index de l'activité de la maladie périanale(annexe 4B) ⁽⁵⁰⁾	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Discussions et controverses* joint aux présents critères

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anon, Remicade (infliximab). Monographie de produit, 2001.
2. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 :S221-S247.
3. Canadian Tuberculosis Standards. 5th ed. Long, R., Editor. 2000 Canadian Lung Association. Government of Canada. 253pp.
4. Schreiber S, Campieri M, Colombel JF et al. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16 :1-11.
5. Present DH et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18): 1398-405.
6. Larose P. Dear Healthcare Professional Letter, Important Drug Warning. Centocor, 2001(October 18).
7. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2): 328-46.
8. Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3): 315-24.
9. Elliott MJ et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930): 1105-10.
10. Maini RN et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-63.
11. Maini R et al. 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* 1999;354(9194): 932-9.
12. Lipsky PE et al. 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* 2000;343(22): 1594-602.
13. Anon. Guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. 2000, Working Party of the British Society for Rheumatology: London. 1-15.
14. Brandt J et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1346-52.
15. Brandt J et al. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol* 2002;29(1): 118-22.
16. Stone M et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1605-14.
17. Van den Bosch F et al. Treatment of active spondyloarthritis with infliximab, the chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 Suppl 3: p. iii33-6.
18. Braun J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313): 1187-93.

19. Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.
20. D'Haens G et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116(5):1029-34.
21. Fedorak RN. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15(6):. 367-70.
22. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:635-43.
23. Panaccione R. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: review and indications for clinical use in Canada. *Can J Gastroenterol* 2001;15(6): 371-5.
24. Schreiber S et al. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16(1): 1-11; discussion 12-3.
25. Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33 Suppl 1: p. S40-3.
26. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137(2):192-6.
27. Kugathasan S et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11): 3189-94.
28. Rutgeerts P et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117(4): 761-9.
29. Arsenau K et al. Preliminary experience with infliximab in the treatment of refractory and fistulizing Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2000;118: 565.
30. Hanauer SB et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-9.
31. Ricart E et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 722-9.
32. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3469-77.
33. Farrell RJ et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3490-7.
34. Toy L et al. Infliximab therapy for Crohn's disease fistulae: Number of infusions required for response and time to relapse. *Gastroenterology* 2000;118: 569.
35. Schreiber S et al. Clinical efficacy of treatment with infliximab in a German multicenter, prospective, open-label trial in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 568.
36. Elliott MJ et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930): 1125-7.
37. Anon. Infliximab, in American Hospital Formulary Service, G. McEvoy, Editor. 2002, American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda. p. 3660-3669.

38. Keane J et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha- neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345(15): 1098-104.
39. Marshall J et al. Infliximab for the Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Cost-Utility Analysis, in Technology Report. 2002, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment: Ottawa.
40. Direction générale des produits de santé et des aliments SC. Renseignements importants concernant l'innocuité de l'utilisation de Kineret^R (anakinra) en association avec l'étanercept. 17-12-2002.
41. Orenstein WA et al. Immunization, in Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2000, Churchill Livingstone: Philadelphia. p. 3207-3234.
42. Felson D et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum 1993;36(6): 729-40.
43. Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38(1): 44-8.
44. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. Arthritis Rheum 1980; 23(2): 146-52.
45. Fries JF et al. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980;23(2):137-45.
46. Wolfe F, Pincus R. Standard self-report questionnaires in routine clinical and research practice : an opportunity for patients and rheumatologists. J Rheumatol 1991; 18:643-646.
47. Hanauer SB. Review articles: Drug therapy, inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996;334(13): 841-8.
48. Best W, Beckett J, Singleton J. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index. Gastroenterology 1979; 77: 843-6.
49. Best W et al. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology 1976; 70: 439-44.
50. Irvine E. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index: McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 27-32.

