

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **REMICADE<sup>®\*</sup>**

Infliximab

Poudre pour solution stérile et lyophilisée, 100 mg/fiole

Norme reconnue

Modulateur des réactions biologiques

**REMICADE<sup>®</sup> ne doit être employé que par des médecins spécialistes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du rhumatisme psoriasique et/ou du psoriasis en plaques qui connaissent à fond l'efficacité et le tableau d'innocuité du produit.**

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9  
www.janssen.ca

Date d'approbation :  
5 août 2011

Numéro de la demande : 148078

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2011 JANSSEN Inc.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	46
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	46
SURDOSAGE.....	51
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	51
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	55
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	56
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>57</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	57
ÉTUDES CLINIQUES .....	58
TOXICOLOGIE .....	116
BIBLIOGRAPHIE.....	121
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>125</b>

**Pr**REMICADE®\*  
Infliximab

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection intraveineuse / 100 mg/fiole	<i>Voir la section FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

REMICADE® (infliximab) est indiqué :

- en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes présentant des poussées évolutives des formes modérées à graves de polyarthrite rhumatoïde;
- pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de cette maladie dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante ou qui le tolèrent mal;
- pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les adultes et les enfants dont la réponse au traitement standard (c.-à-d. aminosalicylate et(ou) corticostéroïde et(ou) immunosuppresseur) n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. L'innocuité et l'efficacité de REMICADE® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 9 ans;
- pour le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation, chez les adultes réfractaires à un traitement standard complet et approprié;

- pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la colite ulcéreuse ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique, l'induction et le maintien de la guérison de la muqueuse et la réduction ou l'abandon du recours aux corticostéroïdes chez les patients dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante;
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction d'une importante réponse clinique, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale associée à l'arthrite en phase active et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique;
- pour le traitement des adultes atteints de formes modérées à graves de psoriasis en plaques chronique et candidats à un traitement systémique; chez les patients atteints d'une forme modérée de psoriasis en plaques chronique, REMICADE<sup>®</sup> ne devrait être administré que lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée; pour évaluer la gravité du psoriasis, le médecin doit prendre en compte l'étendue et le siège des lésions, la réponse aux traitements antérieurs et l'incidence de la maladie sur la qualité de vie du patient.

**REMICADE<sup>®</sup> ne doit être employé que par des médecins spécialistes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du rhumatisme psoriasique et/ou du psoriasis en plaques qui connaissent à fond l'efficacité et le tableau d'innocuité du produit.**

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Les résultats des études cliniques portent à croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées n'est, dans l'ensemble, associée à aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité.

Dans le cadre d'études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (*ATTRACT*) et sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité de REMICADE<sup>®</sup> entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, la fréquence d'événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par REMICADE<sup>®</sup> que dans les groupes témoins. La population des études cliniques portant sur l'emploi de REMICADE<sup>®</sup> contre la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique ne comptait pas assez de personnes de 65 ans et plus pour permettre aux investigateurs de déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. Comme les infections sont plus fréquentes dans la

population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Infections*).

### **Enfants :**

REMICADE<sup>®</sup> est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les enfants dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE<sup>®</sup> étaient semblables à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Il est important de noter qu'au cours de l'étude de phase III (*REACH*) menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-mercaptopurine (6-MP), d'azathioprine (AZA) ou de méthotrexate (MTX). (Voir les sections *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Enfants, EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION* et *ÉTUDES CLINIQUES*.)

L'innocuité et l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn. L'innocuité et l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> chez les enfants atteints de colite ulcéreuse, de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Dans les cas d'infections graves comme la septicémie, la formation d'abcès, la tuberculose et les infections opportunistes (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – RISQUE D'INFECTIONS*).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA) (voir les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire* et *EFFETS INDÉSIRABLES – Insuffisance cardiaque congestive*).
- Personnes présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab, à des protéines murines ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section *FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### RISQUE D'INFECTIONS

**DES CAS DE TUBERCULOSE (PRINCIPALEMENT SOUS LA FORME DISSÉMINÉE OU EXTRAPULMONAIRE), DE MYCOSES ENVAHISSANTES ET D'AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT REMICADE® (INFLIXIMAB). CERTAINES DE CES INFECTIONS SE SONT RÉVÉLÉES FATALES.**

**AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT PAR REMICADE®, ON DOIT S'ASSURER QUE LE PATIENT N'EST ATTEINT D'AUCUNE FORME DE TUBERCULOSE (Y COMPRIS LA FORME LATENTE). POUR CE FAIRE, ON FERA SON ANAMNÈSE. ON L'INTERROGERA NOTAMMENT SUR SES ANTÉCÉDENTS DE TUBERCULOSE ET SUR LES CONTACTS QU'IL AURAIT PU AVOIR AVEC DES PERSONNES ATTEINTES DE CETTE MALADIE. ON VÉRIFIERA ÉGALEMENT S'IL REÇOIT OU A DÉJÀ REÇU UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR. ON DEVRAIT FAIRE SUBIR DES TESTS DE DÉPISTAGE APPROPRIÉS, COMME LE TEST À LA TUBERCULINE ET LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE (AU BESOIN), À TOUS LES PATIENTS<sup>3</sup>. RAPPELONS AUX MÉDECINS QUI SONGENT À PRESCRIRE REMICADE® QU'IL EST POSSIBLE D'OBTENIR UN « FAUX NÉGATIF » AU TEST À LA TUBERCULINE, NOTAMMENT CHEZ DES PATIENTS GRAVEMENT MALADES OU IMMUNODÉPRIMÉS. EN PRÉSENCE DE TUBERCULOSE LATENTE, ON DEVRAIT ENTREPRENDRE LE TRAITEMENT PAR REMICADE® SEULEMENT APRÈS AVOIR COMMENCÉ LE TRAITEMENT DE CETTE AFFECTION (Voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque d'infections*).**

#### Lymphome hépatosplénique à cellules T

**On a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités au moyen d'un inhibiteur du TNF, incluant REMICADE®, depuis la commercialisation du produit. Il s'agit d'un type de lymphome à cellules T rare qui évolue rapidement et qui est généralement fatal. Tous ces cas liés à REMICADE® ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, dont la majorité étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Tous ces patients avaient pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec REMICADE® ou tout de suite avant REMICADE® (Voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogénèse et mutagenèse*).**

### **Affections malignes chez les enfants**

**Des lymphomes et d'autres affections malignes, dont certains ont été fatals, ont été rapportés chez des enfants et des adolescents traités au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris REMICADE® (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogenèse et mutagenèse*).**

### **RISQUE D'INFECTIONS**

**DES CAS GRAVES D'INFECTIONS D'ORIGINE BACTÉRIENNE (Y COMPRIS LA SEPTICÉMIE ET LA PNEUMONIE) OU D'INFECTIONS FONGIQUES ENVAHISSANTES, VIRALES OU CAUSÉES PAR D'AUTRES AGENTS PATHOGÈNES OPPORTUNISTES ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UN INHIBITEUR DU TNF. CERTAINES DE CES INFECTIONS SE SONT RÉVÉLÉES FATALES. DANS DE NOMBREUX CAS, CES INFECTIONS ONT ÉTÉ CONTRACTÉES LORS DU TRAITEMENT PAR REMICADE® (INFLIXIMAB) PAR DES PERSONNES SOUS IMMUNOTHÉRAPIE CONCOMITANTE, UN FACTEUR QUI, AJOUTÉ À LEUR MALADIE, POURRAIT PRÉDISPOSER AUX INFECTIONS.**

**REMICADE® NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ AUX PATIENTS ATTEINTS D'UNE INFECTION ÉVOLUTIVE IMPORTANTE SUR LE PLAN CLINIQUE. ON DOIT USER DE PRUDENCE AVANT DE PRESCRIRE REMICADE® À DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE INFECTION CHRONIQUE OU AYANT EU DES INFECTIONS À RÉPÉTITION. PENDANT OU APRÈS LE TRAITEMENT PAR REMICADE®, CES PATIENTS DOIVENT ÊTRE SURVEILLÉS ÉTROITEMENT POUR QUE L'ON PUISSE DÉCELER LES SIGNES ET LES SYMPTÔMES D'INFECTION. TOUTE NOUVELLE INFECTION MÉRITE UNE SURVEILLANCE ÉTROITE. SI UNE INFECTION GRAVE SE MANIFESTE, L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT PAR REMICADE® S'IMPOSE (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Infections*).**

**DES CAS D'HISTOPLASMOSE, DE COCCIDIOÏDOMYCOSE, DE BLASTOMYCOSE, DE LISTÉRIOSE, DE PNEUMOCYSTOSE ET DE TUBERCULOSE ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT REMICADE®. DANS LE CAS DES PATIENTS AYANT VOYAGÉ OU HABITÉ DANS DES RÉGIONS OÙ L'HISTOPLASMOSE, LA COCCIDIOÏDOMYCOSE OU LA BLASTOMYCOSE EST À L'ÉTAT ENDÉMIQUE, IL IMPORTE DE BIEN PESER LES RISQUES EN REGARD DES AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR REMICADE® AVANT D'INSTAURER OU DE POURSUIVRE CELUI-CI.**

**Lorsqu'une affection généralisée grave apparaît chez des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, il faut soupçonner une infection fongique invasive, telle que : aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose. Ce type d'infection peut être disséminée plutôt que localisée, et les résultats des dosages d'antigènes et d'anticorps peuvent être négatifs chez certains patients dont l'infection est évolutive. Un traitement antifongique empirique approprié doit être envisagé pendant l'établissement du diagnostic. La décision d'administrer un traitement antifongique empirique doit être prise de concert avec un médecin ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives et devrait tenir compte à la fois du risque d'infection fongique grave et des risques liés au traitement antifongique.**

Les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de tuberculose évolutive pendant et après le traitement, y compris les patients ayant un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose (bacille tuberculeux latent). La présence d'une tuberculose latente doit être envisagée, particulièrement chez les immigrants en provenance de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, les patients qui ont visité de tels pays et les patients qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. Tous les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse visant à déterminer leurs antécédents avant l'instauration du traitement. Certains patients ayant déjà reçu un traitement contre la forme latente ou évolutive de la tuberculose ont présenté une tuberculose évolutive au cours du traitement par REMICADE<sup>®</sup>. On doit envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par REMICADE<sup>®</sup> chez les patients qui ont déjà reçu un diagnostic antérieur de tuberculose évolutive ou latente et dont le traitement adéquat ne peut être confirmé. On doit également envisager un traitement antituberculeux préalable chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque ou un risque très élevé d'infection par le bacille de la tuberculose même s'ils ont obtenu un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente. Avant d'instaurer un traitement antituberculeux chez ces patients, on doit consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose et soupeser le risque associé à la tuberculose latente par rapport au risque associé au traitement de cette infection.

#### Administration concomitante d'un inhibiteur du TNF $\alpha$ et d'anakinra

Dans le cadre d'études cliniques, des infections graves et une neutropénie ont été observées suivant l'administration concomitante d'anakinra et d'un autre agent anti-TNF $\alpha$ , l'éta nercept, sans bienfait clinique additionnel comparativement à l'emploi de l'éta nercept seul. La nature des événements indésirables observés suivant l'administration de l'éta nercept et de l'anakinra en association laisse croire que des réactions de toxicité similaires peuvent résulter de l'administration conjointe d'anakinra et d'autres agents anti-TNF $\alpha$ . En conséquence, l'emploi de REMICADE<sup>®</sup> et d'anakinra en concomitance n'est pas recommandé.

## Administration concomitante de REMICADE® et d'abatacept

Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept a été associée à un risque accru d'infections, y compris d'infections graves, sans bienfait clinique additionnel comparativement à l'administration d'agents anti-TNF seuls. En raison de la nature des événements indésirables observés suivant l'administration d'agents anti-TNF en association avec l'abatacept, l'emploi de REMICADE® et d'abatacept en concomitance n'est pas recommandé.

## Remplacement d'un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) biologique par un autre

Quand on remplace un agent biologique par un autre, il importe de continuer à surveiller les signes d'infections chez les patients.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### Affections malignes chez les enfants

Des affections malignes, dont certaines ont été fatales, ont été signalées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes ayant reçu un traitement aux agents anti-TNF (instauration du traitement  $\leq$  l'âge de 18 ans), y compris REMICADE®. Environ la moitié de ces cas étaient des lymphomes, y compris des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens. Les autres cas représentaient une variété d'affections malignes, dont certaines affections malignes rares habituellement associées à l'immunosuppression, et d'affections malignes qui ne sont pas observées couramment chez les enfants et les adolescents. Les affections malignes sont apparues après une période médiane de 30 mois (entre 1 et 84 mois) suivant l'administration de la première dose du traitement aux inhibiteurs du TNF. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation du produit et proviennent de diverses sources, y compris de registres et de rapports de pharmacovigilance post-commercialisation signalés de façon spontanée.

### Lymphome

Des lymphomes ont été diagnostiqués chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs du TNF, y compris REMICADE®. Au cours des études cliniques, l'incidence des lymphomes était plus élevée chez les patients traités à l'infliximab que l'incidence probable dans la population en général. Les personnes qui sont atteintes de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment celles qui présentent de fortes poussées évolutives de la maladie ou qui sont exposées depuis longtemps à des agents immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteintes de lymphomes que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même si elles ne reçoivent aucun anti-TNF. On ne connaît pas le rôle que pourraient jouer les anti-TNF dans l'apparition des affections malignes.

### Lymphome hépatosplénique à cellules T

On a signalé de rares cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités au moyen d'un inhibiteur du TNF, incluant REMICADE<sup>®</sup>, depuis la commercialisation du produit. Il s'agit d'un type de lymphome à cellules T rare qui évolue rapidement et qui est généralement fatal<sup>4</sup>. Tous ces cas liés à REMICADE<sup>®</sup> ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, dont la majorité étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Tous ces patients avaient pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec REMICADE<sup>®</sup> ou tout de suite avant REMICADE<sup>®</sup>. Des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont également été signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse qui prenaient de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, mais qui n'étaient pas traités par REMICADE<sup>®</sup>. Avant d'instaurer ou de poursuivre le traitement par REMICADE<sup>®</sup> chez un patient atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et qui reçoit un immunosuppresseur tel que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, il faut évaluer avec soin le besoin de poursuivre le traitement immunosuppresseur en fonction des risques potentiels liés au traitement concomitant. Aucun lien de causalité définitif n'a été établi entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement par REMICADE<sup>®</sup>.

### Leucémie

Après la commercialisation du produit, des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'utilisation d'un agent anti-TNF ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'affections faisant l'objet d'autres indications. Même en l'absence de traitement aux inhibiteurs du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent présenter un risque plus élevé (environ 2 fois plus élevé) d'être atteint d'une leucémie que la population en général.

### Affections malignes autres qu'un lymphome

Dans le volet contrôlé d'études cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, y compris REMICADE<sup>®</sup>, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome et qu'un cancer de la peau non mélanique chez les patients recevant ces anti-TNF que chez les sujets témoins (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Affections malignes / Troubles lymphoprolifératifs*). Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> était semblable à celui escompté dans la population en général, alors qu'il était plus bas que prévu chez les témoins.

Lors d'une étude clinique préliminaire évaluant l'emploi de REMICADE<sup>®</sup> chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée à grave, on a observé un plus grand nombre d'affections malignes chez les patients qui ont reçu REMICADE<sup>®</sup> que chez les témoins. Tous ces patients avaient des antécédents de tabagisme lourd.

Les patients atteints de psoriasis doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout cancer de la peau non mélanique, surtout s'ils ont déjà reçu une photothérapie prolongée. À la phase d'entretien d'études cliniques sur REMICADE<sup>®</sup>, les cas de cancer de la peau non mélanique étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà reçu une photothérapie (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Affections malignes / Troubles lymphoprolifératifs*).

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans l'apparition d'affections malignes. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement anti-TNF à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui ont présenté une affection maligne alors qu'ils prenaient REMICADE<sup>®</sup> (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Affections malignes / Troubles lymphoprolifératifs*).

Aucune étude prolongée permettant d'évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab chez l'animal n'a été effectuée. On n'a pas observé d'effet clastogène lors de l'épreuve du micronoyau réalisée *in vivo* chez la souris ni d'effet mutagène lors du test d'Ames réalisé au moyen de *Salmonella* et d'*Escherichia coli*. Une analyse effectuée au moyen de lymphocytes humains n'a mis en lumière aucune aberration chromosomique. Des analyses de tumorigénicité réalisées chez des souris présentant une carence en TNF $\alpha$  ont révélé que la fréquence de tumeurs n'augmentait pas lorsque les animaux étaient exposés à des substances reconnues pour leur effet d'induction ou d'activation des tumeurs.

## Système cardiovasculaire

**Il ne faudrait pas administrer de doses supérieures à 5 mg/kg à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Employer REMICADE<sup>®</sup> avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I ou II de la NYHA). L'état des patients doit être étroitement surveillé, et il faut interrompre le traitement par REMICADE<sup>®</sup> en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque (voir les sections *CONTRE-INDICATIONS* et *EFFETS INDÉSIRABLES – Insuffisance cardiaque congestive*). Les résultats d'une étude à répartition aléatoire visant à évaluer l'emploi de REMICADE<sup>®</sup> chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (de classe III ou IV selon la NYHA) suggèrent un taux de mortalité plus élevé chez les patients ayant reçu REMICADE<sup>®</sup> à raison de 10 mg/kg de même qu'un taux plus élevé d'événements indésirables touchant le système cardiovasculaire chez ceux ayant reçu REMICADE<sup>®</sup> à raison de 5 et de 10 mg/kg que chez les patients du groupe témoin.**

## Fonction hématologique

On a signalé des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombocytopénie chez des patients recevant un traitement aux inhibiteurs du TNF, y compris REMICADE<sup>®</sup>. On doit faire preuve de prudence quand des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont des antécédents de cytopénies significatives ou qu'ils présentent de telles affections au moment présent.

## Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Depuis l'arrivée de REMICADE<sup>®</sup> sur le marché, on a observé de très rares cas de jaunisse et d'hépatite non infectieuse dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune. Quelques cas d'insuffisance hépatique s'étant soldés par une transplantation du foie ou le décès se sont produits. Aucun lien de cause à effet n'a été établi entre ces complications et l'emploi de REMICADE<sup>®</sup>. Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique doivent être examinés à la recherche de lésions au foie. En présence d'une jaunisse ou d'une hausse des taux d'ALT correspondant à 5 fois la limite supérieure de la normale ou plus, on doit immédiatement cesser le traitement par REMICADE<sup>®</sup> et entreprendre un examen approfondi du problème. Comme ce fut le cas avec d'autres agents immunosuppresseurs, on a observé des cas, quoique très rares, de réactivation d'une hépatite B chez certains patients traités par REMICADE<sup>®</sup> qui étaient des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (séropositifs à l'égard de l'antigène de surface). Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être effectué avant d'amorcer un traitement par des immunosuppresseurs, y compris REMICADE<sup>®</sup>. Chez les patients séropositifs pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, la consultation d'un médecin possédant des compétences dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B doivent être correctement évalués avant l'amorce du traitement par REMICADE<sup>®</sup> et surveillés de près pendant le traitement ainsi que pendant plusieurs mois à la fin du traitement.

## Système immunitaire

Afin de réduire au minimum l'incidence de réactions d'hypersensibilité, y compris les réactions liées à la perfusion et les réactions évoquant la maladie sérique, REMICADE<sup>®</sup> doit être administré comme traitement d'entretien régulier après un traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6 (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

## Réactions d'hypersensibilité

L'emploi de REMICADE<sup>®</sup> a été associé à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. La plupart de ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab ou au cours des deux heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des patients atteints de la maladie de Crohn ou de polyarthrite rhumatoïde qui ont repris un traitement par REMICADE<sup>®</sup> après une longue interruption ont présenté des réactions évoquant la maladie sérique de 3 à 12 jours après la perfusion. Parmi les symptômes de ces réactions, mentionnons la fièvre, les éruptions cutanées, les céphalées, les maux de gorge, les myalgies, les polyarthralgies, l'œdème du visage et des mains et la dysphagie. Ces réactions ont été associées à une hausse marquée des titres d'anticorps dirigés contre l'infliximab, à une baisse des concentrations sériques de REMICADE<sup>®</sup> sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Il convient de mettre fin au traitement par REMICADE<sup>®</sup> en présence d'une réaction grave. Par ailleurs, on devrait avoir sous la main des médicaments adéquats pour traiter immédiatement des réactions d'hypersensibilité (par

exemple, de l'acétaminophène, des antihistaminiques, des corticostéroïdes, de l'épinéphrine) (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion*).

Au cours des études cliniques, REMICADE<sup>®</sup> a parfois été réadministré dans les 14 semaines suivant la dernière perfusion. Le risque de réaction d'hypersensibilité retardée à la suite de la réadministration du médicament après un intervalle de 15 semaines à 2 ans n'a pas été déterminé avec exactitude (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité retardées / Réactions consécutives à la réadministration de REMICADE<sup>®</sup>*).

### *Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de REMICADE<sup>®</sup>*

Dans le cadre d'une étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde, au cours de laquelle des sujets recevaient une faible dose de méthotrexate, et, dans le cadre d'une étude clinique sur le psoriasis, une induction de trois doses de REMICADE<sup>®</sup> après un intervalle sans traitement a entraîné une plus grande incidence de réactions graves et sérieuses liées à la perfusion au cours de la réinduction comparativement à ce qui avait été signalé dans le cadre d'études sur la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn dans lesquelles un intervalle sans traitement était suivi d'un traitement d'entretien régulier sans réinduction. La plupart de ces réactions sont survenues au cours de la deuxième perfusion de réinduction à la semaine 2. Les réactions graves liées à la perfusion comprenaient, entre autres, les réactions suivantes : anaphylaxie, urticaire, œdème facial; frissons et démangeaisons. Il n'est pas recommandé d'administrer un nouveau traitement par réinduction après un intervalle sans traitement (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de REMICADE<sup>®</sup>*).

Le réseau BioAdvance<sup>®\*</sup> a été mis sur pied afin de faciliter l'administration de REMICADE<sup>®</sup> et offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du réseau BioAdvance<sup>®</sup> est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions de REMICADE<sup>®</sup>. Pour obtenir des renseignements concernant le réseau BioAdvance<sup>®</sup> et pour savoir où se trouve la clinique la plus près de chez vous, communiquez avec le Service de l'information médicale de Janssen Inc., au 1 888 599-6929.

### **Auto-immunité**

Le traitement par REMICADE<sup>®</sup> (influximab) peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, dans de rares cas, l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par REMICADE<sup>®</sup>, le traitement devrait être interrompu (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Auto-anticorps / Syndrome pseudolupique*).

## Immunogénicité

Le traitement par REMICADE<sup>®</sup> peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypersensibilité*). Quelque 10 % des patients en étaient porteurs (la majorité d'entre eux présentaient un titre d'anticorps peu élevé). Les patients présentant ces anticorps étaient plus susceptibles de présenter une réaction liée à la perfusion, une plus faible réponse au médicament et un taux de clairance plus élevé que les autres patients (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion*). Chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et de rhumatisme psoriasique qui recevaient des immunosuppresseurs tels que de la 6-mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA) ou du méthotrexate (MTX), ceux qui étaient devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab étaient moins nombreux. Toutefois, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile, on notait une proportion élevée de porteurs d'anticorps anti-infliximab dans le groupe traité par 3 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> et du MTX (voir la section *Effets indésirables chez les enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile*).

À la suite de perfusions répétées de REMICADE<sup>®</sup>, les concentrations sériques d'infliximab étaient plus élevées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui prenaient du MTX en concomitance. Lors des 2 études de phase III sur le psoriasis (*EXPRESS* et *EXPRESS II*), REMICADE<sup>®</sup> a été administré en traitement d'induction, puis en traitement d'entretien, sans recours à un immunosuppresseur. Des anticorps se sont formés chez 26,5 à 35,8 % des patients ayant reçu 5 mg/kg en traitement d'entretien toutes les 8 semaines pendant 1 an et chez une proportion plus élevée (jusqu'à 1,4 fois plus de patients) avec les autres schémas thérapeutiques (3 mg/kg toutes les 8 semaines, 3 mg/kg au besoin et 5 mg/kg au besoin). Malgré la synthèse plus fréquente d'anticorps, les taux de réactions liées à la perfusion observés au cours des études *EXPRESS* et *EXPRESS II* chez les patients ayant reçu une dose de 5 mg/kg en traitement d'induction suivie d'un traitement d'entretien aux 8 semaines pendant 1 an (14,1 % et 23,0 %, respectivement) et les taux de réactions graves liées à la perfusion (< 1 %) étaient similaires à ceux recensés dans d'autres effectifs. Lors de l'étude de phase III portant sur le rhumatisme psoriasique (*IMPACT 2*), pendant laquelle les patients recevaient 5 mg/kg d'infliximab avec ou sans MTX, des anticorps anti-infliximab se sont formés chez 15,4 % des patients. Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont propres à chaque produit, il n'est pas pertinent de comparer l'infliximab à d'autres agents quant au titre d'anticorps qu'ils engendrent.

## Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à la vaccination ni sur les infections consécutives à l'administration de vaccins renfermant des agents vivants chez les patients recevant un traitement anti-TNF. Il est déconseillé d'administrer ce type de vaccins en concomitance avec REMICADE<sup>®</sup>. Dans un sous-groupe (56 patients) de la population de l'étude *ASPIRE*, presque autant de patients des deux groupes de traitement ont doublé leur titre d'anticorps à la suite de l'inoculation d'un vaccin antipneumococcique à 23 types de

pneumocoques (non vivants); REMICADE<sup>®</sup> n'a donc pas entravé la réponse immunitaire humorale tributaire des lymphocytes T.

Chez les enfants atteints de la maladie de Crohn, il est conseillé de faire donner tous les vaccins prévus au calendrier de vaccination standard avant d'instaurer le traitement par REMICADE<sup>®</sup>.

### **Événements d'ordre neurologique**

L'infliximab, tout comme d'autres inhibiteurs du TNF, a été associé, quoique rarement, à des convulsions et à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et à la mise en évidence radiographique de troubles de démyélinisation du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et la névrite optique, et de troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique, incluant le syndrome de Guillain-Barré. Les prescripteurs doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser REMICADE<sup>®</sup> chez des patients atteints de tels troubles neurologiques et ils devraient interrompre le traitement si ces troubles se manifestent.

Les médecins doivent informer les patients de l'existence de la notice incluse dans l'emballage, leur transmettre les renseignements qu'elle contient et s'assurer qu'ils sont bien compris.

### **Considérations périopératoires**

Si un patient doit subir une intervention chirurgicale pendant qu'il suit un traitement au moyen de l'infliximab, les précautions adéquates doivent être prises.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

On ignore si l'infliximab peut altérer la fertilité chez l'être humain. Aucune altération de la fertilité n'a été relevée lors d'une étude portant sur la fertilité et les effets toxiques sur la reproduction en général, réalisée chez la souris et reposant sur l'emploi d'un anticorps analogue inhibant de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  murin.

## **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

### **Femmes enceintes :**

Comme l'infliximab n'agit pas sur le TNF $\alpha$  des espèces autres que les êtres humains et les chimpanzés, aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée au moyen de ce médicament. On n'a noté aucun signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité lors d'une étude des effets toxiques sur le développement réalisée chez la souris et reposant sur l'emploi d'un anticorps analogue inhibant de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  murin. Des doses de 10 à 15 mg/kg ont permis d'obtenir une

efficacité pharmacologique maximale dans le cadre d'études de pharmacodynamie portant sur des modèles animaux et reposant sur l'emploi d'un anticorps analogue anti-TNF. Aucun effet indésirable n'a été observé à la suite de l'administration de doses pouvant atteindre 40 mg/kg dans des études sur la reproduction animale. On ignore si REMICADE<sup>®</sup> peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut agir sur la capacité de reproduction. REMICADE<sup>®</sup> ne devrait être administré à une femme enceinte que s'il est jugé indispensable.

Comme tout autre IgG, REMICADE<sup>®</sup> traverse la barrière placentaire et il a été retrouvé jusqu'à l'âge de 6 mois dans le sérum des nourrissons dont la mère avait été traitée avec REMICADE<sup>®</sup> pendant la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infection et la prudence est de mise au moment de leur administrer des vaccins à virus vivant (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Vaccination*).

### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si l'infliximab est excrété dans le lait maternel et, le cas échéant, s'il est absorbé par l'enfant après ingestion. Étant donné que les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel humain et compte tenu du risque d'effets indésirables lié à REMICADE<sup>®</sup> chez les enfants allaités, une décision devrait être prise, soit de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, le tout en considérant l'importance du médicament pour la mère.

### **Enfants (de 9 à 17 ans) :**

REMICADE<sup>®</sup> est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les enfants dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE<sup>®</sup> étaient semblables à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Il est important de noter qu'au cours de l'étude de phase III (*REACH*) menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX. (Voir les sections *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Enfants*, *EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables chez les enfants*, *Maladie de Crohn*, *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION* et *ÉTUDES CLINIQUES*.) Pour de plus amples renseignements concernant le traitement des enfants, veuillez consulter également les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire, Vaccination* et *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Populations particulières*.)

L'innocuité et l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn. L'innocuité et l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> chez les enfants atteints de colite ulcéreuse, de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

## **Personnes âgées (65 ans et plus) :**

Dans le cadre d'études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (*ATTRACT*) et sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité de REMICADE® entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, la fréquence d'événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par REMICADE® que dans les groupes témoins. Le traitement par REMICADE® a duré environ 50 semaines en moyenne au sein de cette population (154 sujets). La population des études cliniques portant sur l'emploi de REMICADE® contre la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique ne comptait pas assez de personnes de 65 ans et plus pour permettre aux investigateurs de déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. L'incidence des infections est plus élevée chez la population âgée en général. De plus, l'incidence des infections graves chez les sujets de 65 ans et plus traités avec REMICADE® était supérieure à celle observée chez les sujets de moins de 65 ans; par conséquent, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Infections*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables signalés le plus souvent tant lors des études cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance étaient les suivants : infections, réactions allergiques et réactions liées à la perfusion. D'autres effets indésirables pouvant être graves et cliniquement pertinents, quoique moins courants, ont été cités par les mêmes sources : complications hépatobiliaires (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*), troubles de démyélinisation (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Événements d'ordre neurologique*) et lymphomes (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogenèse et mutagenèse*). Parmi les causes les plus fréquentes d'abandon du traitement en cours d'étude clinique, on comptait les réactions liées à la perfusion (dyspnée, bouffées vasomotrices, céphalées et éruptions cutanées) (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypersensibilité*). Les événements indésirables ont été signalés plus souvent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant la dose de 10 mg/kg que chez ceux qui recevaient celle de 3 mg/kg. Toutefois, aucune différence n'a été observée au chapitre de la fréquence des événements indésirables entre les patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse recevant la dose de 5 mg/kg et ceux recevant la dose de 10 mg/kg, ni entre les doses de 3 mg/kg et de 5 mg/kg chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

## Effets indésirables du médicament observés au cours d'études cliniques

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### Description des sources de données

Les données décrites dans ce document rendent compte de l'emploi de REMICADE® chez 5 157 patients dans le cadre d'études adéquatement menées et rigoureusement contrôlées. L'infliximab a été étudié principalement lors d'études contrôlées par placebo et menées à double insu chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (1 304 patients exposés), de polyarthrite rhumatoïde juvénile (117 patients exposés), de la maladie de Crohn (1 224 patients exposés, dont 1 085 adultes et 139 enfants), de colite ulcéreuse (484 patients exposés), de psoriasis en plaques (1 373 patients exposés), de rhumatisme psoriasique (293 patients exposés), de spondylarthrite ankylosante (345 patients exposés) et d'autres troubles (17 patients exposés). En général, les données mentionnées dans les sections suivantes sont issues d'études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn chez l'adulte. Se reporter à la section *ÉTUDES CLINIQUES* de la partie II pour obtenir une description des études menées pour chaque indication.

### Fréquence relative des effets indésirables

Les événements indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des patients adultes qui ont reçu REMICADE® comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la colite ulcéreuse sont énumérés au tableau 1a. Par ailleurs, ceux qui se sont produits chez 5 % ou plus des enfants traités par REMICADE® sont énumérés au tableau 1b. Les événements indésirables qui se sont produits chez 1 à moins de 5 % des patients adultes qui ont reçu REMICADE® sont énumérés au tableau 2a. Quant aux événements indésirables survenus lors d'une étude sur la polyarthrite rhumatoïde juvénile, ils sont présentés à la section *Effets indésirables chez les enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile*. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE® étaient semblables – par la fréquence et le type – à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Les différences notées entre les adultes et les enfants ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées à la section *Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn*.

**Tableau 1a Nombre de patients de 18 ans ou plus ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence d'au moins 5 %) – Terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement	427	1 304	56	1 085	76	275	248	493	334	1 373	98	191
Durée moyenne du suivi (sem.)	52,0	59,9	14,7	46,0	25,3	87,8	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Terminologie des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Infections des voies respiratoires supérieures	22 %	29 %	9 %	26 %	14 %	49 %	17 %	18 %	16 %	25 %	13 %	24 %
Pharyngite	7 %	12 %	5 %	14 %	5 %	20 %	6 %	10 %	4 %	9 %	4 %	10 %
Sinusite	7 %	13 %	2 %	10 %	1 %	11 %	5 %	9 %	3 %	8 %	4 %	11 %
Toux	7 %	12 %	0 %	7 %	3 %	13 %	4 %	6 %	1 %	5 %	1 %	7 %
Rhinite	4 %	8 %	4 %	6 %	5 %	21 %	2 %	4 %	1 %	6 %	2 %	4 %
Bronchite	8 %	9 %	2 %	6 %	1 %	8 %	3 %	4 %	2 %	4 %	3 %	6 %
Troubles de l'appareil digestif												
Nausées	19 %	19 %	4 %	20 %	9 %	11 %	9 %	11 %	4 %	8 %	6 %	5 %
Douleur abdominale	7 %	12 %	4 %	24 %	4 %	16 %	13 %	12 %	1 %	4 %	2 %	5 %
Diarrhée	11 %	11 %	2 %	8 %	5 %	20 %	5 %	5 %	2 %	5 %	3 %	2 %
Vomissements	6 %	7 %	0 %	12 %	4 %	6 %	7 %	6 %	1 %	3 %	2 %	1 %
Dyspepsie	6 %	9 %	0 %	6 %	4 %	4 %	2 %	3 %	1 %	2 %	2 %	2 %
Problèmes touchant la peau et les phanères												
Prurit	2 %	6 %	2 %	7 %	7 %	12 %	4 %	6 %	4 %	9 %	3 %	6 %
Éruptions cutanées	5 %	9 %	5 %	12 %	7 %	10 %	8 %	8 %	1 %	2 %	0 %	2 %

**Tableau 1a Nombre de patients de 18 ans ou plus ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence d'au moins 5 %) – Terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Organisme entier – troubles généraux												
Douleur	7 %	7 %	5 %	15 %	5 %	29 %	12 %	11 %	5 %	10 %	1 %	4 %
Fatigue	6 %	8 %	5 %	13 %	4 %	15 %	8 %	10 %	2 %	7 %	3 %	4 %
Troubles de l'appareil locomoteur												
Arthralgie	6 %	7 %	2 %	14 %	1 %	8 %	10 %	15 %	2 %	10 %	2 %	4 %
Dorsalgie	4 %	7 %	4 %	8 %	3 %	12 %	8 %	4 %	3 %	5 %	6 %	9 %
Myalgie	3 %	3 %	5 %	7 %	3 %	4 %	5 %	6 %	1 %	6 %	0 %	2 %
Troubles du système nerveux central et périphérique												
Céphalées	12 %	17 %	21 %	26 %	11 %	20 %	18 %	19 %	8 %	17 %	5 %	10 %
Étourdissements	6 %	7 %	9 %	11 %	4 %	10 %	5 %	6 %	2 %	4 %	4 %	4 %
Troubles du mécanisme de défense												
Fièvre	4 %	7 %	7 %	12 %	0 %	8 %	9 %	10 %	1 %	4 %	1 %	2 %

<sup>a</sup> Études sur la PR : C0168T07, C0168T09, C0168T14, C0168T15, C0168T18, C0168T22 et C0168T29. Études sur la MC : C0168T08, C0168T11, C0168T16, C0168T20, C0168T21 et C0168T26. Étude sur la SA : C0168T51. Études sur la CU : C0168T12, C0168T37 et C0168T46. Études sur le psoriasis : T C0168T31, C0168T38 et C0168T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique (RP) : T C0168T50.

<sup>b</sup> Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

**Tableau 1b** Nombre de patients atteints de la maladie de Crohn âgés de moins de 18 ans qui ont reçu le traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence d'au moins 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>

	Études sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de moins de 18 ans qui ont reçu le traitement	0	139
Durée moyenne du suivi (semaines)	S. O.	44,1
Terminologie des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe		
Troubles de l'appareil digestif		
Maladie de Crohn	S. O.	27 %
Douleur abdominale	S. O.	22 %
Vomissements	S. O.	22 %
Nausées	S. O.	19 %
Diarrhée	S. O.	13 %
Selles sanguinolentes	S. O.	7 %
Constipation	S. O.	6 %
Dyspepsie	S. O.	6 %
Gastro-entérite	S. O.	5 %
Troubles de l'appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	S. O.	29 %
Pharyngite	S. O.	19 %
Toux	S. O.	11 %
Rhinite	S. O.	8 %
Sinusite	S. O.	8 %
Bronchite	S. O.	5 %
Troubles du mécanisme de défense		
Fièvre	S. O.	17 %
Infection virale	S. O.	6 %
Syndrome grippal	S. O.	5 %
Infection bactérienne	S. O.	5 %
Problèmes touchant la peau et les phanères		
Éruptions cutanées	S. O.	10 %
Prurit	S. O.	9 %

**Tableau 1b Nombre de patients atteints de la maladie de Crohn âgés de moins de 18 ans qui ont reçu le traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence d'au moins 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Troubles du système nerveux central et périphérique		
Céphalées	S. O.	31 %
Étourdissements	S. O.	6 %
Organisme entier – troubles généraux		
Douleur	S. O.	9 %
Fatigue	S. O.	5 %
Troubles de l'appareil locomoteur		
Arthralgie	S. O.	9 %
Fracture osseuse	S. O.	6 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial		
Leucopénie	S. O.	8 %
Neutropénie	S. O.	6 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)		
Bouffées vasomotrices	S. O.	8 %
Troubles des érythrocytes		
Anémie	S. O.	9 %

<sup>a</sup> Les études sur la MC sont les études T23, T47 et T55.

<sup>b</sup> Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

**Tableau 2a Nombre de patients âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement	427	1 304	56	1 085	76	275	248	493	334	1 373	98	191
Durée moyenne du suivi (sem.)	52,0	59,9	14,7	46,0	25,3	87,8	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Terminologie des ÉI préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Dyspnée	2 %	5 %	0 %	5 %	3 %	5 %	2 %	3 %	1 %	3 %	1 %	3 %
Pneumonie	1 %	4 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Réaction allergique d'ordre respiratoire	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %
Épistaxis	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Troubles de l'appareil digestif												
Gastroentérite	3 %	4 %	2 %	4 %	4 %	7 %	2 %	3 %	1 %	3 %	3 %	1 %
Stomatite ulcéreuse	5 %	6 %	4 %	3 %	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Maladie de Crohn	0 %	0 %	0 %	13 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Flatulences	1 %	2 %	0 %	6 %	0 %	1 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Constipation	3 %	2 %	0 %	4 %	1 %	3 %	1 %	2 %	0 %	1 %	2 %	0 %
Reflux gastro-œsophagien	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	3 %	2 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Colite ulcéreuse	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	25 %	16 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Odontalgie	0 %	1 %	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %

**Tableau 2a Nombre de patients âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Selles sanguinolentes	1 %	1 %	0 %	3 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Anorexie	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Problèmes touchant la peau et les phanères												
Urticaire	1 %	4 %	0 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	4 %	0 %	4 %
Transpiration accrue	0 %	2 %	0 %	4 %	5 %	4 %	3 %	3 %	0 %	2 %	0 %	2 %
Dermatite	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	7 %	2 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Alopécie	2 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	3 %	1 %	1 %	2 %	3 %
Dermatite fongique	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	5 %	3 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %
Psoriasis	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	5 %	1 %	0 %	7 %	5 %	2 %	4 %
Eczéma	1 %	2 %	0 %	3 %	0 %	3 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %
Sécheresse cutanée	0 %	1 %	2 %	2 %	0 %	7 %	1 %	3 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Acné	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	3 %	1 %	2 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Plaie cutanée	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Érythème	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %
Éruption érythémateuse	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Organisme entier – troubles généraux												
Douleur thoracique	3 %	4 %	5 %	5 %	1 %	6 %	2 %	3 %	0 %	4 %	2 %	4 %
Œdème périphérique	4 %	4 %	2 %	6 %	1 %	4 %	4 %	4 %	2 %	3 %	0 %	3 %
Frissons	2 %	3 %	2 %	3 %	3 %	3 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	1 %
Syndrome lié à la perfusion	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	3 %	0 %	2 %
Plaie	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	3 %	0 %	1 %	0 %	3 %	1 %	3 %
Bouffées de chaleur	0 %	2 %	2 %	2 %	1 %	3 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Réaction allergique	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	5 %	0 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Asthénie	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %

**Tableau 2a Nombre de patients âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Réaction impossible à évaluer	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Troubles de l'appareil locomoteur												
Arthrite	1 %	1 %	2 %	4 %	5 %	14 %	1 %	1 %	3 %	7 %	5 %	5 %
Fracture osseuse	3 %	4 %	0 %	2 %	0 %	4 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	4 %
Claquage d'un muscle squelettique	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %	1 %	3 %	1 %	2 %
Tendinite	2 %	0 %	0 %	1 %	1 %	5 %	1 %	1 %	0 %	1 %	2 %	1 %
Troubles du système nerveux central et périphérique												
Paresthésie	2 %	3 %	0 %	3 %	0 %	7 %	3 %	3 %	1 %	3 %	0 %	0 %
Contractions musculaires involontaires												
Hypoesthésie	1 %	2 %	0 %	2 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Vertiges	2 %	2 %	0 %	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Migraine	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Troubles du mécanisme de défense												
Abcès	3 %	4 %	4 %	10 %	3 %	6 %	3 %	3 %	1 %	3 %	2 %	2 %
Syndrome grippal	3 %	4 %	4 %	7 %	1 %	8 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	3 %
Moniliase	3 %	5 %	0 %	6 %	0 %	5 %	2 %	3 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Symptômes pseudogrippaux												
Herpès simplex	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	9 %	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %	4 %
Infection	2 %	3 %	0 %	1 %	3 %	4 %	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Grippe	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	0 %	1 %

**Tableau 2a Nombre de patients âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Cellulite	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	3 %
Infection bactérienne	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Herpès zoster	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	2 %
Troubles psychiatriques												
Insomnie	4 %	4 %	4 %	7 %	1 %	4 %	2 %	4 %	1 %	2 %	1 %	0 %
Dépression	5 %	5 %	0 %	4 %	0 %	4 %	2 %	3 %	1 %	3 %	2 %	3 %
Anxiété	1 %	3 %	0 %	2 %	1 %	2 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires												
Augmentation du taux de SGPT	4 %	5 %	0 %	3 %	5 %	12 %	1 %	1 %	1 %	4 %	1 %	8 %
Augmentation du taux de SGOT	2 %	3 %	0 %	2 %	3 %	9 %	0 %	1 %	1 %	3 %	2 %	5 %
Hausse du taux d'enzymes hépatiques	3 %	4 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	4 %	0 %	2 %
Anomalies de la fonction hépatique	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles vasculaires (non coronariens)												
Bouffées vasomotrices	0 %	3 %	2 %	3 %	3 %	4 %	1 %	2 %	0 %	5 %	0 %	3 %
Ecchymoses	2 %	4 %	0 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Hémorroïdes	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	3 %	3 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Troubles de l'appareil urinaire												
Infections urinaires	5 %	7 %	4 %	4 %	0 %	2 %	2 %	2 %	1 %	2 %	4 %	3 %
Troubles métaboliques et nutritionnels												
Hypokaliémie	0 %	2 %	0 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %

**Tableau 2a Nombre de patients âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Gain pondéral	2 %	2 %	0 %	0 %	1 %	3 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	0 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	2 %
Troubles cardiovasculaires généraux												
Hypertension	5 %	6 %	2 %	3 %	5 %	8 %	2 %	2 %	3 %	4 %	2 %	3 %
Hypotension	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles des yeux et de la vision												
Conjonctivite	2 %	4 %	2 %	4 %	1 %	4 %	3 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Vision anormale	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	4 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles des oreilles et de l'audition												
Otite	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial												
Leucopénie	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Lymphoadénopathie	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Neutropénie	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Troubles des érythrocytes												
Anémie	4 %	4 %	0 %	4 %	1 %	4 %	10 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques												
Tachycardie	2 %	2 %	2 %	1 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Palpitations	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %

**Tableau 2a Nombre de patients âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) d'après la terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe<sup>a, b</sup>**

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Troubles au point d'administration / d'application												
Infiltration au point d'injection	3 %	2 %	0 %	2 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
Troubles touchant le collagène												
Polyarthrite rhumatoïde	6 %	7 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

<sup>a</sup> Études sur la PR : C0168T07, C0168T09, C0168T14, C0168T15, C0168T18, C0168T22 et C0168T29. Études sur la MC : C0168T08, C0168T11, C0168T16, C0168T20, C0168T21 et C0168T26. Étude sur la SA : C0168T51. Études sur la CU : C0168T12, C0168T37 et C0168T46. Études sur le psoriasis : C0168T31, C0168T38 et C0168T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique (RP) : C0168T50.

<sup>b</sup> Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

**Tableau 2b** Nombre de patients âgés de moins de 18 ans atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe<sup>a, b</sup>

	Étude sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de moins de 18 ans qui ont reçu un traitement	0	139
Durée moyenne de suivi (semaines)	S. O.	44,1
Terminologie des ÉI selon le système, l’appareil ou l’organe		
Troubles de l’appareil digestif		
Flatulence	S. O.	4 %
Fistule anale	S. O.	3 %
Anorexie	S. O.	3 %
Entéro-colite	S. O.	3 %
Sténose intestinale	S. O.	2 %
Pancréatite	S. O.	2 %
Proctalgie	S. O.	2 %
Stomatite ulcéreuse	S. O.	2 %
Odontalgie	S. O.	2 %
Dysphagie	S. O.	1 %
Hémorragie rectale	S. O.	1 %
Obstruction intestinale	S. O.	1 %
Douleur buccale	S. O.	1 %
Troubles de l’appareil respiratoire		
Dyspnée	S. O.	4 %
Réaction allergique des voies respiratoires	S. O.	4 %
Épistaxis	S. O.	3 %
Pneumonie	S. O.	2 %
Asthme	S. O.	1 %
Bronchospasme	S. O.	1 %
Troubles du mécanisme de défense		
Abcès	S. O.	4 %
Moniliase	S. O.	4 %
Infection	S. O.	3 %
Grippe	S. O.	3 %
Cellulite	S. O.	1 %
Herpès zoster	S. O.	1 %
Mononucléose infectieuse	S. O.	1 %
Problèmes touchant la peau et les phanères		
Fendillement de la peau	S. O.	4 %

**Tableau 2b** Nombre de patients âgés de moins de 18 ans atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe<sup>a, b</sup>

	Étude sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Eczéma	S. O.	4 %
Plaie cutanée	S. O.	3 %
Acné	S. O.	2 %
Dermatite de contact	S. O.	2 %
Dermatite fongique	S. O.	2 %
Éruption érythémateuse	S. O.	2 %
Sécheresse cutanée	S. O.	2 %
Verrue	S. O.	2 %
Alopécie	S. O.	1 %
Hypertrophie cutanée	S. O.	1 %
Transpiration accrue	S. O.	1 %
Urticaire	S. O.	1 %
Troubles du système nerveux central et périphérique		
Paresthésie	S. O.	2 %
Migraine	S. O.	1 %
Organisme entier – troubles généraux		
Réaction allergique	S. O.	4 %
Douleur thoracique	S. O.	3 %
Asthénie	S. O.	1 %
Œdème périphérique	S. O.	1 %
Troubles de l’appareil locomoteur		
Myalgie	S. O.	4 %
Dorsalgie	S. O.	2 %
Entorse	S. O.	1 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial		
Éosinophilie	S. O.	3 %
Lymphoadénopathie	S. O.	1 %
Monocytose	S. O.	1 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)		
Ecchymoses	S. O.	4 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	S. O.	4 %
Somnolence	S. O.	3 %
Anxiété	S. O.	2 %
Dépression	S. O.	2 %
Irritabilité	S. O.	1 %
Tentative de suicide	S. O.	1 %

**Tableau 2b** Nombre de patients âgés de moins de 18 ans atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu un traitement et qui ont présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe<sup>a, b</sup>

	Étude sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Troubles des yeux et de la vision		
Conjonctivite	S. O.	4 %
Douleur aux yeux	S. O.	3 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte pondérale	S. O.	3 %
Déshydratation	S. O.	2 %
Troubles du foie et des voies biliaires		
Hausse du taux d’enzymes hépatiques	S. O.	2 %
Anomalies de la fonction hépatique	S. O.	2 %
Augmentation du taux de SGOT	S. O.	1 %
Augmentation du taux de SGPT	S. O.	1 %
Troubles cardiovasculaires généraux		
Syncope	S. O.	2 %
Hypotension	S. O.	1 %
Troubles au point d’administration / d’application		
Infiltration au point d’injection	S. O.	4 %
Troubles des oreilles et de l’audition		
Mal d’oreille	S. O.	2 %
Otite moyenne	S. O.	2 %
Troubles de la fonction reproductive		
Dysménorrhée	S. O.	2 %
Kyste de l’ovaire	S. O.	1 %
Troubles de l’appareil urinaire		
Dysurie	S. O.	1 %
Troubles touchant le collagène		
Titrage positif d’anticorps antinucléaires	S. O.	3 %
Troubles des plaquettes, saignements et problèmes de coagulation		
Thrombocytopénie	S. O.	1 %

<sup>a</sup> Les études sur la MC sont les études T23, T47 et T55.

<sup>b</sup> Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

## Réactions liées à la perfusion

### Réactions aiguës

Dans le cadre des études cliniques, on entendait par *réaction liée à la perfusion*, un événement indésirable survenant pendant la perfusion ou au cours de la période d'observation 1 heure après celle-ci. Dans les études cliniques de phase III, 18 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont subi une telle réaction, contre 5 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités avec l'infliximab qui ont présenté une réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'induction, 27 % ont souffert d'une telle réaction pendant le traitement d'entretien. Parmi les patients qui n'ont pas présenté de réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'induction, 9 % ont souffert d'une telle réaction pendant le traitement d'entretien. Environ 3 % des patients ont interrompu le traitement avec REMICADE<sup>®</sup> en raison de réactions liées à la perfusion, et tous les patients ont récupéré à la suite d'un traitement ou de l'arrêt de la perfusion, ou des deux.

Lors des études cliniques, environ 3 % des perfusions de REMICADE<sup>®</sup> se sont accompagnées de symptômes non spécifiques comme la fièvre ou les frissons; 1 %, de réactions cardiopulmonaires (principalement des douleurs thoraciques, de l'hypotension, de l'hypertension ou de la dyspnée); et moins de 1 %, de prurit ou d'urticaire et de symptômes mixtes de prurit et d'urticaire et de réactions cardiopulmonaires. Des réactions graves liées à la perfusion se sont produites chez moins de 1 % des patients et comprenaient l'anaphylaxie, les convulsions, les éruptions érythémateuses et l'hypotension.

Les perfusions de REMICADE<sup>®</sup> administrées après la première perfusion n'ont pas été associées à une fréquence accrue de réactions. Dans les cas de rhumatisme psoriasique (*IMPACT 2*), des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 12 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 7 % des patients du groupe placebo. Des 1 376 perfusions de REMICADE<sup>®</sup> administrées, 2 % ont provoqué une réaction. Dans les cas de psoriasis en plaques, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 22 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 5 % des patients du groupe placebo. Des 8 366 perfusions de REMICADE<sup>®</sup> administrées, 5 % ont provoqué une réaction. Dans le cadre de l'étude *ASSERT* sur la spondylarthrite ankylosante, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 19 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 9 % des patients du groupe placebo. Des 4 257 perfusions de REMICADE<sup>®</sup> administrées, 2 % ont provoqué une réaction liée à la perfusion.

Dans le cadre d'une étude clinique à laquelle ont participé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peu avancée (*ASPIRE*), 66 % de tous les patients traités (686 patients sur 1 040) ont reçu au moins une perfusion accélérée administrée sur une période de 90 minutes ou moins et 44 % d'entre eux (454 sur 1 040) ont reçu une perfusion accélérée administrée sur une période de 60 minutes ou moins. On a observé une réaction liée à la perfusion de REMICADE<sup>®</sup> administrée à raison de 3 mg/kg sur une période **de 90 minutes ou moins** chez 19 % des patients (48 sur 248) et une réaction grave liée à la perfusion, chez 0,4 % (1 sur 248) d'entre eux. On a observé une réaction liée à la perfusion de REMICADE<sup>®</sup> administrée à raison de 6 mg/kg sur une période **de 90 minutes ou moins** chez 11 % des patients (26 sur 246) et une réaction grave liée à la perfusion, chez 0,4 % (1 sur 246). L'administration accélérée de perfusions de REMICADE<sup>®</sup> à raison de plus de

6 mg/kg n'a pas été étudiée (voir la section *ÉTUDES CLINIQUES – Polyarthrite rhumatoïde*).

Jusqu'à la semaine 30 des études *ACT 1* et *ACT 2*, sur la colite ulcéreuse, la proportion de sujets ayant éprouvé des réactions liées à la perfusion était comparable dans le groupe ayant reçu le placebo et les groupes traités à l'infliximab. À la semaine 54, ce taux avait augmenté et était plus élevé dans les groupes infliximab que dans le groupe placebo (13,4 % vs 9,4 %). Les sujets ont été plus nombreux à signaler une réaction liée à la perfusion dans le groupe traité par 10 mg/kg d'infliximab que dans le groupe ayant reçu la dose de 5 mg/kg d'infliximab (16,1 % vs 10,7 %).

Les patients qui sont devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus susceptibles de subir une réaction liée à la perfusion que ceux qui n'en étaient pas porteurs (dans une proportion de 3 contre 1 environ). L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a semblé réduire la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab et de réactions liées à la perfusion (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunogénicité et Interactions médicamenteuses*).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de réactions anaphylactoïdes y compris d'œdème laryngé ou pharyngé et de bronchospasme grave, et de convulsions survenues pendant le traitement par REMICADE® ont été signalés (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Événements d'ordre neurologique*). De très rares cas de perte de vision transitoire et d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde survenus pendant la perfusion par REMICADE® ou dans les deux heures qui ont suivi ont aussi été signalés.

### ***Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de REMICADE®***

Dans le cadre d'études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis, la réadministration de REMICADE® après un intervalle sans traitement a entraîné une plus grande incidence de réactions liées à la perfusion relativement au traitement d'entretien régulier.

Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des patients atteints de psoriasis modéré à grave visant à évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien à long terme par rapport à un nouveau traitement avec un cycle d'induction de REMICADE®, 4 % (8/219) des patients du groupe traitement intermittent ont présenté des réactions graves liées à la perfusion, comparativement à < 1 % (1/222) des patients du groupe traitement d'entretien. Les patients faisant partie de cette étude ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Le traitement intermittent de cette étude était défini comme la réadministration d'un cycle d'induction (maximum de quatre perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) de REMICADE® lorsque les patients présentaient une poussée de la maladie après un intervalle sans traitement. Dans le cadre de cette étude, la majorité des réactions graves liées à la perfusion sont survenues au cours de la deuxième perfusion à la semaine 2. Les symptômes comprenaient les réactions suivantes, sans toutefois s'y limiter : dyspnée,

urticaire, œdème facial et hypotension. Dans tous les cas, le traitement par REMICADE<sup>®</sup> a été arrêté et/ou un autre traitement entrepris, entraînant la résolution complète des signes et symptômes (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de REMICADE<sup>®</sup>*)

### ***Réactions d'hypersensibilité retardées / Réactions consécutives à la réadministration de REMICADE<sup>®</sup>***

Dans une étude clinique réunissant 41 patients atteints de la maladie de Crohn, 10 des 37 patients traités de nouveau à l'infliximab après une interruption de 2 à 4 années ont présenté des événements indésirables de 3 à 12 jours après la perfusion; 6 de ces réactions étaient considérées comme graves. Les signes et les symptômes de telles réactions englobaient la myalgie ou l'arthralgie accompagnée de fièvre ou d'éruptions cutanées, ou les deux. Certaines personnes ont également présenté un prurit, un œdème du visage, des mains ou des lèvres, de la dysphagie, de l'urticaire, des maux de gorge ou des céphalées. Les personnes qui ont connu ces événements indésirables n'avaient pas manifesté d'événements indésirables liés à la perfusion lors du premier traitement à l'infliximab. Parmi les patients, 9 des 23 (39 %) qui avaient reçu une formule liquide, qu'on n'utilise plus maintenant, ont présenté de tels événements indésirables, par rapport à 1 personne sur 14 (7 %) ayant reçu la formule lyophilisée. Les données cliniques colligées ne permettent pas de déterminer si la survenue de ces réactions était liée à la formule employée. Dans tous les cas, les signes et les symptômes de la réaction ont diminué substantiellement ou ont disparu à la suite d'un traitement. Nous n'avons que peu de données sur la fréquence de tels événements lors d'interruptions du traitement ayant duré de un à deux ans. Ces événements n'avaient été observés que peu fréquemment dans le cadre d'études cliniques et de la pharmacovigilance pour des interruptions de moins de un an.

Au cours de 3 autres études sur le psoriasis, 1 % des patients (15/1 373) ont possiblement éprouvé une réaction d'hypersensibilité retardée, se manifestant par des symptômes d'arthralgie, de myalgie, de fièvre et d'éruptions cutanées à la suite des perfusions d'infliximab et ce, souvent en début de traitement. Aucune réaction possible d'hypersensibilité retardée n'a été mise en évidence au cours de l'étude sur le rhumatisme psoriasique (*IMPACT 2*) (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité*).

### **Infections**

Dans les études cliniques portant sur REMICADE<sup>®</sup>, surtout dans le traitement de la PR et de la MC, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant REMICADE<sup>®</sup> (suivi d'une durée moyenne de 53 semaines) et 28 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 47 semaines). Dans le cadre de l'étude *ATTRACT*<sup>1†</sup>, des infections traitées ont été signalées chez 60 % des patients recevant

---

<sup>1†</sup> *ATTRACT (the Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy)*<sup>16</sup>

REMICADE<sup>®</sup> comme traitement de la PR (suivi d'une durée moyenne de 97 semaines) et 43 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 75 semaines); la fréquence des infections traitées augmentait en fonction de la dose de REMICADE<sup>®</sup>. Dans le cadre de l'étude *ASPIRE*<sup>2†</sup>, des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant REMICADE<sup>®</sup> comme traitement de la PR (suivi d'une durée moyenne de 54 semaines) et 30 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 52 semaines). Les infections signalées le plus souvent lors des études sur la PR touchaient les voies respiratoires (entre autres, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, pharyngite et bronchite) et l'appareil urinaire. Les résultats de l'étude *ATTRACT* et des études *ACCENT I*<sup>3†</sup> et *ACCENT II*<sup>4†</sup> n'indiquent pas que l'emploi de REMICADE<sup>®</sup> comporte un plus grand risque d'infection grave ou de septicémie que celui du placebo. Cependant, lors de l'étude *ATTRACT*, l'incidence combinée des événements graves que sont la pneumonie et la pneumonie lobaire était plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,6 % et 1,2 % respectivement). Lors de l'étude *ASPIRE*, l'incidence de pneumonie grave était également plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,5 % et 0 % respectivement). Au cours d'autres études ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves, dont la pneumonie, était plus élevée parmi les patients ayant reçu de l'infliximab et du MTX que chez les patients qui avaient été traités par le MTX seulement, surtout s'ils avaient reçu une dose initiale d'infliximab égale ou supérieure à 6 mg/kg, soit une dose plus forte que celle qui est normalement recommandée. Chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, les infections graves signalées comprenaient la pneumonie, la cellulite, les abcès et la septicémie. Au cours de l'étude *ATTRACT*, 3 patients sont décédés : l'un à la suite d'une tuberculose miliaire, un autre, à la suite d'une coccidioïdomycose disséminée, et le dernier, à la suite d'une septicémie. Quatre participants à l'étude *ASPIRE* ont reçu un diagnostic de tuberculose. Un participant à l'étude *ACCENT I* a reçu un diagnostic de tuberculose. Lors de l'étude *EXPRESS II*<sup>5†</sup>, 2 patients atteints de psoriasis ont reçu un diagnostic de tuberculose. D'autres cas de tuberculose, notamment de tuberculose disséminée, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. La plupart des cas de tuberculose sont apparus dans les deux mois suivant l'instauration du traitement à l'infliximab, ce qui pourrait indiquer une réactivation des foyers dormants (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque d'infections*). Dans le cadre de l'étude *ACCENT II*, on a signalé des infections graves, soit une nocardiose (un patient) et une cytomégalovirose (un patient). Par ailleurs, un nouvel abcès s'est formé dans les 8 à 16 semaines suivant la dernière perfusion de REMICADE<sup>®</sup> chez 12 % des patients atteints d'une forme fistulisante de la maladie de Crohn et ayant participé à l'étude T20. Lors de l'étude *ACCENT II*, on n'a noté aucune différence entre le groupe traité par REMICADE<sup>®</sup> et le groupe ayant reçu le placebo à des doses d'entretien pour ce qui est de la proportion de patients présentant de nouveaux abcès à proximité des fistules (voir la section *ÉTUDES CLINIQUES – Maladie de Crohn avec*

---

<sup>2†</sup> *ASPIRE (the Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset)*

<sup>3†</sup> *ACCENT I (the Anti-TNF Trial in Long-term Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease)*<sup>19, 20</sup>

<sup>4†</sup> *ACCENT II (the Anti-TNF Trial in Long-term Treatment of Fistulising Crohn's Disease)*<sup>23</sup>

<sup>5†</sup> *EXPRESS II (Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a REMICADE Efficacy and Safety Study)*

*fistulisation*). Dans le cadre des études sur le psoriasis, 1,5 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 41,9 semaines) traités par REMICADE<sup>®</sup> et 0,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 18,1 semaines) du groupe placebo ont contracté des infections graves. Lors de l'étude *EXPRESS*<sup>6†</sup>, un patient est décédé des suites d'une septicémie. Durant l'étude *IMPACT 2*<sup>7†</sup> sur le rhumatisme psoriasique, 1,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 42,8 semaines) traités par REMICADE<sup>®</sup> et 2,0 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 20,2 semaines) du groupe placebo ont contracté une infection grave.

Lors des études cliniques sur REMICADE<sup>®</sup> menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse (*ACT 1* et *ACT 2*)<sup>8†</sup>, les infections signalées le plus souvent étaient les suivantes : infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), sinusite, pharyngite, bronchite et moniliase. Lors des études sur la colite ulcéreuse, dans les groupes traités par REMICADE<sup>®</sup>, des infections étaient apparues chez 30,6 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 26,9 semaines) et chez 40,1 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 41,1 semaines); par ailleurs, dans le groupe placebo, on signalait des infections chez 29,5 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 22,2 semaines) et chez 32,8 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 32,2 semaines). Les patients atteints de colite ulcéreuse ont contracté des infections, parfois graves, semblables à celles qui ont été signalées dans les autres études cliniques; on a rapporté entre autres un cas de tuberculose et un cas d'histoplasmosse mortelle.

Des cas d'infections causées par divers agents pathogènes, dont des virus, des bactéries, des champignons et des protozoaires, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Des infections touchant tous les systèmes ont été rapportées chez les patients recevant REMICADE<sup>®</sup>, qui prenaient ou non des immunosuppresseurs en concomitance.

### **Auto-anticorps / Syndrome pseudolupique**

Environ 55 % des 1 598 patients traités à l'infliximab dans le cadre d'études cliniques (surtout pour la PR et la MC) sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) entre le début et la fin de l'étude, contre 20 % environ des 265 patients ayant reçu le placebo. Par ailleurs, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 19 % des 2 116 patients traités à l'infliximab, mais ces anticorps ne sont apparus chez aucun des 422 patients recevant le placebo. Les cas de lupus et de syndrome pseudolupique sont cependant demeurés rares.

À la semaine 102 de l'étude *ATTRACT*, sur la polyarthrite rhumatoïde, 62 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> étaient devenus séropositifs à l'égard d'anticorps antinucléaires (AAN) entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 27 % des patients qui avaient reçu un placebo. À la semaine 58 de l'étude *ASPIRE*, 66 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> étaient devenus séropositifs à l'égard d'AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 21 % des patients qui

<sup>6†</sup> *EXPRESS (European infliximab for Psoriasis (REMICADE) Efficacy and Safety Study)*<sup>32</sup>

<sup>7†</sup> *IMPACT 2 (Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial)*<sup>33</sup>

<sup>8†</sup> *ACT 1 et ACT 2 (the Anti-TNF Trials in moderately to severely active ulcerative colitis)*

avaient reçu un placebo. Dans le cadre de ces deux études sur la polyarthrite rhumatoïde, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 15 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, mais de tels anticorps ne sont apparus chez aucun des patients ayant reçu le placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique de REMICADE<sup>®</sup> et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Au total, 40 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par REMICADE<sup>®</sup> chez lesquels on a recherché la présence d'AAN sont devenus séropositifs à cet égard entre l'évaluation de sélection et l'évaluation finale. Des anticorps anti-ADNdb sont apparus chez environ 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn qui ont été traités par REMICADE<sup>®</sup>. Ce phénomène n'a pu être relié à la dose ni à la durée du traitement par ce médicament. Toutefois, on a remarqué que les patients atteints de la maladie de Crohn qui prenaient un immunosuppresseur au début du traitement ont été moins nombreux à produire des anticorps anti-ADNdb (3 % versus 21 % chez les patients qui ne prenaient pas ce type de médicaments). Ces patients étaient environ deux fois plus susceptibles de devenir séropositifs à l'égard des anticorps anti-ADNdb s'ils étaient porteurs d'AAN au début de l'étude.

Jusqu'à la semaine 50 de l'étude *EXPRESS*, sur le traitement du psoriasis en plaques, des anticorps antinucléaires sont apparus chez 59 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, contre 2 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 16 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo. Jusqu'à la semaine 50 de l'étude *EXPRESS II*, sur le traitement du psoriasis en plaques, des anticorps antinucléaires se sont formés chez 65 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 8 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 27 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique de REMICADE<sup>®</sup> et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Jusqu'à la semaine 66 de l'étude *IMPACT 2*, sur le traitement du rhumatisme psoriasique, des anticorps antinucléaires se sont formés chez 59 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 11 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 12 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo.

Jusqu'à la semaine 102 de l'étude *ASSERT* sur le traitement de la spondylarthrite ankylosante, des anticorps antinucléaires se sont formés chez 35 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 1 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 30 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo.

Au cours des études cliniques, on a diagnostiqué un syndrome pseudolupique possible chez 22 patients; 4 étaient atteints de la maladie de Crohn, 8 étaient atteints de psoriasis en plaques (dont 7 [0,5 %] ont été traités à l'infliximab et 1 [0,3 %] a reçu le placebo), 8 étaient atteints de spondylarthrite ankylosante et 2 étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'état de 21 patients s'est amélioré une fois qu'on a mis fin au traitement et/ou

qu'on leur a administré un traitement approprié. Un patient psoriasique prenant de l'hydralazine en concomitance a subi une atteinte du système nerveux central. Personne n'a manifesté d'atteinte rénale. Aucun cas de syndrome pseudolupique n'a été signalé au cours des études sur le rhumatisme psoriasique. Le syndrome pseudolupique noté chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde et chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante était toujours présent à la fin de l'étude. Un patient atteint de la maladie de Crohn a fait une réaction pseudolupique au cours de la période de suivi, celle-ci ayant parfois duré jusqu'à 3 ans (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Auto-immunité*).

### **Complications hépatobiliaires**

Depuis l'arrivée de REMICADE<sup>®</sup> sur le marché, on a observé de très rares cas de jaunisse et d'hépatite dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Dans le cadre des études cliniques, on a noté des hausses légères ou modérées des taux d'ALT et d'AST chez des patients qui recevaient REMICADE<sup>®</sup>, sans que l'état de ces derniers ait évolué vers des lésions hépatiques graves. Des hausses des taux de transaminases ont été observées (plus fréquentes dans le cas de l'ALT que dans celui de l'AST) chez un plus grand pourcentage de patients traités par REMICADE<sup>®</sup> que chez les témoins, que ce médicament ait été administré en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs. La plupart de ces anomalies ont été passagères. Toutefois, elles se sont prolongées chez un faible nombre de patients. En règle générale, les patients dont les taux d'ALT et d'AST augmentaient étaient asymptomatiques. En outre, ces anomalies se sont atténuées ou se sont complètement résorbées, peu importe que l'on ait poursuivi ou interrompu le traitement par REMICADE<sup>®</sup> ou que l'on ait modifié le traitement médicamenteux concomitant.

### **Affections malignes / Troubles lymphoprolifératifs**

Dans le volet contrôlé d'études cliniques sur les inhibiteurs du TNF, quels qu'ils soient, on a observé un plus grand nombre de cas de lymphome chez les patients recevant un anti-TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé et ouvert d'études cliniques sur REMICADE<sup>®</sup>, 5 patients sur les 5 780 traités par REMICADE<sup>®</sup> ont présenté un lymphome (la période de suivi médiane étant de 1,0 année) alors qu'il n'y a eu aucun cas chez les 1 600 sujets témoins (la période de suivi médiane étant de 0,4 année). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé 2 cas de lymphome, ce qui représente un taux de 0,08 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 3 fois le taux escompté dans la population en général. Après regroupement des données recueillies chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse, on a observé 5 lymphomes, ce qui représente un taux de 0,09 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 4 fois le taux escompté dans la population en général. Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment celles qui présentent de fortes poussées évolutives ou qui sont

exposées depuis longtemps à des agents immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteintes de lymphomes que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même si elles ne reçoivent aucun inhibiteur du TNF.

Dans le volet contrôlé d'études cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, dont REMICADE<sup>®</sup>, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé d'études cliniques sur REMICADE<sup>®</sup> employé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse modérée à grave, on a diagnostiqué une affection maligne chez 14 patients sur les 4 019 traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez 1 patient sur les 1 597 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,52 cas par tranche de 100 années-patients chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> comparativement à 0,11 cas par tranche de 100 années-patients chez les témoins), la durée de suivi médiane étant de 0,5 année pour ceux recevant REMICADE<sup>®</sup> et de 0,4 année pour les témoins. Les affections malignes les plus courantes ont été le cancer du sein, le cancer colorectal et le mélanome. Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les sujets recevant REMICADE<sup>®</sup> était semblable à celui escompté dans la population en général, tandis qu'il était plus bas que prévu chez les témoins. On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans l'apparition d'affections malignes. La fréquence des affections malignes notée dans les études cliniques sur REMICADE<sup>®</sup> ne peut être comparée à celle observée lors d'études cliniques sur d'autres anti-TNF et ne peut servir à extrapoler les taux que de plus vastes populations de patients sont susceptibles de présenter. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement par REMICADE<sup>®</sup> à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui ont présenté une affection maligne alors qu'ils prenaient REMICADE<sup>®</sup>.

Sur les 345 patients traités par REMICADE<sup>®</sup> dans le cadre des études portant sur la spondylarthrite ankylosante, 3 patients ont contracté des affections malignes (un épithélioma spino-cellulaire et un carcinome basocellulaire chez l'un des patients, un carcinome pulmonaire chez un patient et un cancer du sein chez un autre patient). De plus, un patient de l'étude *ASSERT* a contracté un cancer des testicules non séminomateux après avoir quitté l'étude, environ un an après avoir reçu sa dernière dose de REMICADE<sup>®</sup>.

Lors de l'étude *IMPACT 2*, sur le traitement du rhumatisme psoriasique, 2 cas d'affections malignes ont été signalés en 54 semaines (lymphome de Hodgkin de stade I chez un patient traité par REMICADE<sup>®</sup> et carcinome basocellulaire chez un patient du groupe placebo). Par ailleurs, aucune affection maligne n'a été signalée en 50 semaines lors de l'étude *IMPACT*. Un adénocarcinome du pancréas a été signalé 2 mois après la fin de la période de prolongation de un an de l'étude *IMPACT*.

Au cours des études où REMICADE<sup>®</sup> était utilisé dans le traitement du psoriasis en plaques, aucun lymphome n'est apparu. Dans les volets contrôlés par placebo des études sur le psoriasis, 7 des 1 123 patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, toutes doses confondues (443 années-patients), ont reçu un diagnostic de cancer de la peau autre qu'un mélanome

(CPAM), ce qui ne s'est produit chez aucun des 334 patients ayant reçu le placebo (113 années-patients). Parmi les 1 373 patients psoriasiques qui ont été traités par REMICADE<sup>®</sup>, toutes doses confondues, lors des volets contrôlés et non contrôlés des études sur le psoriasis (1 101 années-patients), 17 ont reçu un diagnostic de CPAM (12 étaient atteints d'un carcinome basocellulaire, et 5, d'un épithélioma spino-cellulaire). Compte tenu de la taille du groupe placebo et de la durée limitée des volets contrôlés des études, il est impossible de tirer des conclusions fermes. Il importe d'examiner les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> à la recherche de tout CPAM. Deux cancers non cutanés (un cancer du sein et un adénocarcinome) ont été signalés au cours des études cliniques sur le psoriasis.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer le traitement par REMICADE<sup>®</sup> chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III ou IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 35\%$ ), on a noté une plus grande fréquence d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, et particulièrement chez ceux qui avaient reçu des perfusions de 10 mg/kg. Au total, 150 patients ont été traités au moyen de 3 perfusions de REMICADE<sup>®</sup> (à raison de 5 ou 10 mg/kg) ou d'un placebo, et ce, pendant 6 semaines. Au bout de 28 semaines, 4 des 101 patients traités par REMICADE<sup>®</sup> (l'un ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les trois autres, des perfusions de 10 mg/kg) sont décédés, alors qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe placebo composé de 49 sujets. À la semaine 38, pendant la période de suivi, 9 patients traités par REMICADE<sup>®</sup> (2 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 7 autres, celles de 10 mg/kg) sont décédés, alors qu'un seul décès a été signalé dans le groupe placebo. À la semaine 28, 14 des 101 patients traités par REMICADE<sup>®</sup> (3 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 11 autres, celles de 10 mg/kg) ont été hospitalisés pour cause d'aggravation de leur ICC, comparativement à 5 des 49 patients du groupe placebo (voir les sections *CONTRE-INDICATIONS* et *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire*).

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des études cliniques**

Voici, par ordre alphabétique, les autres événements indésirables (dont la fréquence a été inférieure à 1 %) pertinents sur le plan médical, classés selon les systèmes ou appareils visés.

*Appareil cardiovasculaire* : collapsus cardiovasculaire, hypotension orthostatique, pâleur.

*Appareil digestif* : augmentation de l'appétit, diarrhée sanglante, fistule anale, gastrite, iléus, occlusion intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite, rectorragie, sténose intestinale.

*Appareil locomoteur* : hernie discale, raideur articulaire, trouble tendineux.

*Appareil reproducteur* : adénofibrome mammaire, aménorrhée, douleur mammaire (femmes), dysménorrhée, irrégularité menstruelle, ménorragie.

*Appareil respiratoire* : asthme, bronchospasme, épanchement pleural, épistaxis, hémoptysie, infection des voies respiratoires, insuffisance respiratoire, laryngite, œdème pulmonaire, pneumonie lobaire, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

*Appareil urinaire* : calculs rénaux, dysurie, insuffisance rénale, pyélonéphrite.  
*Collagène* : anticorps anti-ADN, résultat positif au dosage du facteur antinucléaire, syndrome lupique.  
*Défenses immunitaires* : infection fongique, infection virale, maladie sérique, septicémie, réaction pseudo-sarcoïdique, tuberculose.  
*Érythrocytes* : anémie ferriprive, anémie hémolytique.  
*Facultés mentales* : amnésie, confusion, irritabilité, nervosité, tentative de suicide.  
*Foie et système biliaire* : atteinte hépatocellulaire, bilirubinémie, cholécystite, cholélithiase, hépatite, hépatomégalie, stéatose hépatique, taux élevé de GGT.  
*Fréquence et rythme cardiaques* : arrêt cardiaque, arythmie, bradycardie, palpitations.  
*Leucocytes et système réticulo-endothélial* : lymphocytose, neutropénie, neutrophilie.  
*Métabolisme et nutrition* : hypercholestérolémie.  
*Myocarde, endocarde, péricarde et valvule du sinus coronarien* : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance mitrale, souffle cardiaque.  
*Néoplasies* : adénocarcinome, cancer de la vessie, cancer de l'utérus, cancer du rectum, cancer du sein, carcinome basocellulaire, carcinome pulmonaire, épithélioma spino-cellulaire, lymphome, mélanome malin.  
*Oreilles et audition* : otite externe.  
*Organes sensoriels (autres)* : agueusie, dysgueusie.  
*Organisme entier* : douleur thoracique rétrosternale, frissons, hernie du diaphragme, œdème généralisé, réaction anaphylactoïde, séquelles d'interventions chirurgicales et autres.  
*Peau et annexes cutanées* : éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse, érythème noueux, fasciite, œdème périorbital, réaction de photosensibilité.  
*Plaquettes, circulation et coagulation* : thrombocytopénie.  
*Point d'administration / d'application* : ecchymose au point d'injection, enflure au point d'injection, infection au point d'injection, inflammation au point d'injection.  
*Sang* : pancytopénie, splénomégalie.  
*Système endocrinien* : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne.  
*Système nerveux autonome* : incontinence fécale.  
*Système nerveux central et périphérique* : ataxie, dysesthésie, hyperkinésie, méningite, neuropathie périphérique, névralgie, névrite, névrite optique, tremblements.  
*Vaisseaux (non coronariens)* : embolie pulmonaire, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, vascularite, thrombophlébite.  
*Yeux et vision* : douleur aux yeux, glaucome, iritis, production anormale de larmes, sclérite.

## **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Les événements indésirables d'ordre hématologique graves et pertinents sur le plan médical qui se sont produits chez  $\geq 0,2\%$  des patients, ou les effets indésirables d'ordre hématologique pertinents sur le plan clinique qui ont été observés lors des études cliniques sont les suivants : pancytopénie, thrombocytopénie, anémie, anémie hémolytique, neutropénie et leucopénie.

**Tableau 3 Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT durant les études cliniques**

	<u>Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT</u>					
	<u>De &gt; 1 à &lt; 3 fois la LSN</u>		<u>≥ 3 fois la LSN</u>		<u>≥ 5 fois la LSN</u>	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Polyarthrite rhumatoïde <sup>1</sup>	24,0 %	34,4 %	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Maladie de Crohn <sup>2</sup>	34,1 %	38,8 %	3,5 %	5,1 %	0,0 %	1,7 %
Colite ulcéreuse <sup>3</sup>	12,4 %	17,4 %	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Rhumatisme psoriasique <sup>4</sup>	16,3 %	49,5 %	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en plaques <sup>5</sup>	23,8 %	49,4 %	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %
Maladie de Crohn chez l'enfant <sup>6</sup>	s.o.	18,2 %	s.o.	4,4 %	s.o.	1,5 %
Spondylarthrite ankylosante <sup>7</sup>	14,5 %	51,1 %	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %

<sup>1</sup> Remarque : Les patients du groupe placebo ont reçu du méthotrexate tandis que ceux du groupe infliximab ont reçu de l'infliximab et du méthotrexate. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 58 semaines dans le groupe placebo et dans le groupe infliximab. Données sur la PR tirées des études *ATTRACT* (T22) et *ASPIRE* (T29).

<sup>2</sup> Remarque : Les patients des groupes placebo des deux études de phase III sur la maladie de Crohn, soit *ACCENT I* et *ACCENT II*, ont reçu une dose d'infliximab de 5 mg/kg au début de l'étude, puis un placebo pendant la phase d'entretien. Les patients qui ont été affectés au traitement d'entretien au moyen du placebo et qui ont reçu de l'infliximab à la suite d'une permutation sont comptés dans le groupe infliximab pour les fins de ce tableau. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 54 semaines.

<sup>3</sup> L'étude *ACT I* (C0168T37) d'une durée de 54 semaines et l'étude *ACT II* (C0168T46) d'une durée de 30 semaines sont au nombre des études réalisées sur la colite ulcéreuse; la durée moyenne du suivi effectué correspond à 30,8 semaines pour le groupe infliximab et à 30,1 semaines pour le groupe placebo.

<sup>4</sup> Lors de l'étude *IMPACT 2*, la durée médiane du suivi était de 39,1 semaines pour le groupe traité à l'infliximab et de 18,1 semaines pour le groupe placebo.

<sup>5</sup> Lors des études *EXPRESS* et *EXPRESS II*, la durée médiane du suivi était de 16,1 semaines pour le groupe placebo et de 50,1 semaines pour les groupes traités à l'infliximab.

<sup>6</sup> Enfants ayant participé aux études T23, T55 et T47 (*REACH*) sur la maladie de Crohn. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 53,0 semaines.

<sup>7</sup> Patients ayant participé à l'étude *ASSERT* (T51); la durée médiane du suivi était de 24,1 semaines pour le groupe placebo et de 101,9 semaines pour le groupe traité à l'infliximab.

La fréquence d'élévation de la concentration d'ALT à des valeurs d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale était variable entre les groupes traités à l'infliximab et le groupe placebo; l'écart noté était toutefois plus marqué au cours des études cliniques sur la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique que lors des études sur la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

Voir la section *Complications hépatobiliaires*.

## Effets indésirables chez les enfants

### Maladie de Crohn

Les événements indésirables chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités par REMICADE<sup>®</sup> qui se sont produits à une fréquence d'au moins 5 % ou à une fréquence de 1 à moins de 5 % sont présentés aux tableaux 1b et 2b, respectivement. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE<sup>®</sup> étaient semblables – par la fréquence et le type – à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Les différences notées entre les adultes et les enfants ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées dans les paragraphes qui suivent.

Les événements indésirables suivants ont été signalés plus souvent chez les 103 enfants atteints de la maladie de Crohn (étude de phase III *REACH*) qui, après répartition aléatoire, ont reçu 5 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> pendant 54 semaines que chez les 385 adultes atteints de la maladie de Crohn (étude *ACCENT I*) – dont 193 ont reçu 5 mg/kg, et les 192 autres, 10 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup>, pendant 54 semaines : anémie (10,7 %), présence de sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffées vasomotrices (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %) et réaction allergique touchant les voies respiratoires (5,8 %). Pour l'étude de phase III (*REACH*), on avait recruté 112 enfants de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de poussées évolutives d'une forme modérée à grave de la maladie de Crohn dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante.

Des infections ont été signalées chez 56,3 % des enfants ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire lors de l'étude *REACH* et chez 50,3 % des patients de l'étude *ACCENT I*. Au cours de l'étude de phase III menée chez des enfants, les infections se sont révélées plus fréquentes pour l'intervalle de perfusion de 8 semaines que pour celui de 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement); on a par ailleurs noté des infections graves chez 3 patients qui ont reçu en traitement d'entretien des perfusions aux 8 semaines et chez 4 patients qui recevaient leurs perfusions aux 12 semaines. Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la pharyngite; quant à l'infection grave la plus fréquente, il s'agissait de la formation d'abcès. On a signalé 3 cas de pneumonie : chez 2 patients recevant leurs perfusions d'entretien aux 8 semaines et chez 1 patient recevant ses perfusions aux 12 semaines. Deux cas d'infection à herpès zoster ont été déclarés dans le groupe de patients recevant leurs perfusions d'entretien aux 8 semaines.

Lors de l'étude *REACH*, 17,5 % des patients ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire ont éprouvé au moins une réaction liée à la perfusion, mais aucune différence notable n'a été relevée entre les groupes de traitement (la fréquence s'établissait respectivement à 17,0 % et à 18,0 %, selon que les patients avaient reçu leurs perfusions d'entretien aux 8 semaines ou aux 12 semaines). Aucune réaction grave à la perfusion ne s'est produite, et 2 patients ont éprouvé des réactions anaphylactiques bénignes.

Des anticorps anti-infliximab se sont formés chez 3 enfants (2,9 %) au cours de l'étude *REACH*, alors qu'aucun patient de l'étude de phase II (T23) n'est devenu porteur de tels anticorps.

### Polyarthrite rhumatoïde juvénile

L'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie. Lors d'une étude clinique au cours de laquelle les enfants recevaient 3 ou 6 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup>, 35 % de ceux traités par 3 mg/kg ont subi des réactions liées à la perfusion – se manifestant principalement par des vomissements, de la fièvre, des céphalées et de l'hypotension. Quatre de ces réactions ont été jugées graves, et trois considérées comme des réactions anaphylactiques possibles. Deux des quatre patients qui ont présenté une réaction sérieuse avaient reçu une perfusion d'infliximab à raison de 3 mg/kg administrée rapidement (sur une période de moins de deux heures). Des anticorps anti-infliximab se sont formés chez 37,7 % des enfants traités par 3 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup>, mais seulement chez 12,2 % de ceux traités par 6 mg/kg.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance mondiale de REMICADE<sup>®</sup>, on a signalé d'autres événements indésirables, dont certains ont été fatals. Ceux-ci sont présentés au tableau 4 (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Infections et Réactions liées à la perfusion*). Étant donné que ces événements indésirables sont spontanément signalés et que la taille de la population concernée n'est pas connue avec précision, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence exacte ou d'établir un lien de causalité avec l'emploi de REMICADE<sup>®</sup>.

Les événements indésirables graves signalés le plus souvent chez des enfants après la commercialisation de REMICADE<sup>®</sup> ont été des infections (parfois fatales) – entre autres des infections opportunistes et la tuberculose –, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité. Parmi les événements indésirables graves déclarés spontanément chez les enfants après la commercialisation de REMICADE<sup>®</sup>, on compte également des affections malignes, des anomalies transitoires des taux d'enzymes hépatiques, des cas de syndrome pseudolupique et la formation d'auto-anticorps.

On a signalé de rares cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et traités par REMICADE<sup>®</sup>, depuis la commercialisation du produit. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes

adultes de sexe masculin (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogénèse et mutagenèse, Lymphome hépatosplénique à cellules T**).

**Tableau 4 Rapports de pharmacovigilance post-commercialisation**

Affections hématologiques et du système lymphatique :	Agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Manifestations générales et reliées au site d'administration :	Choc anaphylactique, maladie sérique, réactions anaphylactiques, réactions liées à la perfusion
Affections cardiaques :	Épanchement péricardique, très rares cas d'ischémie myocardique/infarctus du myocarde survenus pendant la perfusion ou dans les deux heures qui ont suivi la perfusion
Troubles oculaires	Très rare perte visuelle transitoire survenant pendant la perfusion ou dans les deux heures qui ont suivi la perfusion
Affections du système immunitaire :	Vascularite
Néoplasmes bénins et malins :	Lymphome hépatosplénique à cellules T (maladie de Crohn et colite ulcéreuse : surtout chez des adolescents et des jeunes adultes), affections malignes chez les enfants, leucémie
Affections hépatobiliaires :	Hépatite, hépatite auto-immune, insuffisance hépatique, jaunisse, lésions hépatocellulaires
Affections du système nerveux :	Convulsions, engourdissement, myélite transverse, neuropathies, sensation de fourmillements, troubles de démyélinisation du système nerveux central (comme la sclérose en plaques et la névrite optique), troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique (tels que syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et neuropathie motrice multifocale)
Infections et infestations :	Infections opportunistes (comme l'aspergillose, la candidose, la coccidioïdomycose, la cryptococcose, l'histoplasmosse, la listériose, les infections dues à des mycobactéries atypiques et la pneumocystose), salmonellose, septicémie et tuberculose, infections à protozoaires et réactivation de l'hépatite B
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales :	Maladie pulmonaire interstitielle, y compris la fibrose pulmonaire et la pneumonie interstitielle, d'évolution rapide en de très rares cas
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :	Érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique, psoriasis, y compris une première manifestation, psoriasis pustuleux (à prédominance palmaire et plantaire), syndrome de Stevens-Johnson, vascularite (à prédominance cutanée)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. La majorité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui ont participé aux études cliniques ont reçu au moins un autre médicament, outre l'infliximab. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, parmi les médicaments pris en concomitance (en plus du MTX), on comptait des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'acide folique, des corticostéroïdes ou des narcotiques. Dans le cas de la maladie de Crohn, les médicaments pris en concomitance étaient des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la 6-MP/AZA, du MTX et des aminosalicylés. Les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu des immunosuppresseurs ont eu tendance à subir moins de réactions liées à la perfusion que ceux qui n'en ont pas reçu (voir les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunogénicité* et *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion*).

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Emploi concomitant de REMICADE<sup>®</sup> et d'anakinra ou d'abatacept**

L'association de REMICADE<sup>®</sup> avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque d'infections*).

Aucune interaction de REMICADE<sup>®</sup> avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT**

Aucune interaction de REMICADE<sup>®</sup> avec les aliments n'a été établie.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBES MÉDICINALES**

Aucune interaction de REMICADE<sup>®</sup> avec les herbes médicinales n'a été établie.

### **EFFETS DU MÉDICAMENT OBSERVÉS AU COURS D'ÉPREUVES DE LABORATOIRE**

Aucune interaction de REMICADE<sup>®</sup> avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET RÉGLAGE POSOLOGIQUE**

Voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Préparation et administration* pour connaître la durée de la perfusion de REMICADE<sup>®</sup> pour chacune des indications décrites ci-dessous.

### Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée de REMICADE<sup>®</sup> (infliximab) est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines par la suite. REMICADE<sup>®</sup> devrait être administré avec du méthotrexate. En cas de réponse insatisfaisante, il est possible de porter la dose à 10 mg/kg au maximum ou de porter la fréquence de perfusion aux 4 semaines. On ignore le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse après l'augmentation de la dose. Toutefois, lorsque des doses plus élevées de REMICADE<sup>®</sup> ont été administrées, des événements indésirables (97 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines vs 100 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines) – y compris des infections (84 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines vs 91 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines) – se sont produits chez une plus grande proportion de patients.

### Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée de REMICADE<sup>®</sup> est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 6 à 8 semaines par la suite.

### Colite ulcéreuse

Chez les patients connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la colite ulcéreuse, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement de perfusions à 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Chez certains patients, on peut envisager de porter la dose à 10 mg/kg au maximum, pour maintenir la réponse clinique et la rémission.

### Maladie de Crohn

#### Adultes

Chez les patients connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Dans le cas des patients dont la réponse demeure insatisfaisante, on peut envisager de porter la dose à 10 mg/kg au maximum.

Chez les patients dont la maladie de Crohn s'accompagne de fistulisation, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion de REMICADE<sup>®</sup> à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Les patients qui n'auront pas réagi favorablement au traitement par REMICADE<sup>®</sup> à la 14<sup>e</sup> semaine sont peu susceptibles d'y répondre même si on continue de leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager d'y mettre fin. Chez les patients qui ont d'abord bien réagi au traitement, puis qui ont cessé de le faire, on peut envisager de porter la dose de REMICADE<sup>®</sup> à 10 mg/kg. Au cours de l'étude clinique *ACCENT II*, la plupart des patients chez lesquels on a appliqué cette stratégie avaient

recommencé à réagir favorablement au traitement après la première dose de 10 mg/kg, et tous réagissaient bien au traitement après la deuxième dose.

### Enfants

Chez les enfants connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Les patients qui n'auront pas répondu au traitement par REMICADE<sup>®</sup> à la 14<sup>e</sup> semaine sont peu susceptibles d'y répondre si on continue de leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager de mettre fin au traitement.

### Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée de REMICADE<sup>®</sup> est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses similaires 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. REMICADE<sup>®</sup> peut être associé ou non à du méthotrexate. Si aucune réponse ne s'est manifestée après 24 semaines, aucune autre perfusion de REMICADE<sup>®</sup> ne devrait être administrée.

### Psoriasis en plaques

La dose recommandée de REMICADE<sup>®</sup> est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. Si une réponse adéquate ne s'est pas manifestée à la semaine 14, après les perfusions des semaines 0, 2 et 6, aucune autre perfusion de REMICADE<sup>®</sup> ne devrait être administrée.

La perfusion devrait être administrée sur une période d'au moins 2 heures. Tous les patients qui reçoivent REMICADE<sup>®</sup> doivent faire l'objet d'une observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion, et ce, pour que tout effet secondaire soit décelé. Il faut disposer sur les lieux de matériel d'urgence comprenant de l'adrénaline, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et un tube pharyngé (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion*).

Le réseau BioAdvance<sup>®</sup> a été mis sur pied afin de faciliter l'administration de REMICADE<sup>®</sup> et offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du réseau BioAdvance<sup>®</sup> est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions de REMICADE<sup>®</sup>. Pour obtenir des renseignements concernant le réseau BioAdvance<sup>®</sup> et pour savoir où se trouve la clinique la plus près de chez vous, communiquez avec le Service de l'information médicale de Janssen Inc., au 1 888 599-6929.

## Reconstitution :

Format de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
100 mg, sous forme de poudre lyophilisée	10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP Une fois la solution reconstituée, la dose totale doit être de nouveau diluée à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP	250 mL	Entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion de REMICADE<sup>®</sup> dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution.

## Préparation et administration

### Utiliser une technique aseptique.

Les fioles de REMICADE<sup>®</sup> ne contiennent pas d'agents de conservation antibactériens. Par conséquent, après en avoir reconstitué le contenu, on doit utiliser immédiatement les fioles et ne pas y réintroduire une aiguille ni les conserver. Pour reconstituer REMICADE<sup>®</sup>, on se servira de 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP. Une fois la solution reconstituée, la dose totale doit être de nouveau diluée à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP. La concentration de la solution à perfuser doit varier entre 0,4 et 4 mg/mL. Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion de REMICADE<sup>®</sup> dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles de REMICADE<sup>®</sup> nécessaires. Chaque fiole de REMICADE<sup>®</sup> contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution REMICADE<sup>®</sup> reconstituée nécessaire.
2. Reconstituer le contenu de chaque fiole de REMICADE<sup>®</sup> au moyen de 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, en utilisant une seringue munie d'une aiguille de calibre 21 ou une aiguille plus fine. Retirer la capsule qui recouvre la fiole et essuyer la surface exposée à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille de la seringue dans le centre du bouchon en caoutchouc de la fiole et diriger le jet d'eau stérile pour préparations injectables, USP, vers la paroi en verre de la fiole. Remuer délicatement la solution en faisant tourner la fiole afin de dissoudre la poudre lyophilisée. Éviter de secouer le produit vigoureusement ou de façon prolongée. NE PAS AGITER. Il n'est pas rare que la solution mousse lors de sa reconstitution. Laisser reposer la solution reconstituée pendant cinq minutes. La solution devrait être incolore ou d'un jaune pâle et opalescente; il se peut qu'il se

forme quelques particules translucides, car l'infliximab est une protéine. Si des particules opaques, une décoloration ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.

3. Diluer (au moyen de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP) le volume total de la solution REMICADE<sup>®</sup> reconstituée afin d'obtenir 250 mL de solution. Pour ce faire, prélever d'une bouteille de verre ou d'un sac pour perfusion de 250 mL contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, un volume équivalant au volume de REMICADE<sup>®</sup> reconstitué nécessaire. Ajouter lentement le volume total de solution REMICADE<sup>®</sup> reconstituée à la bouteille ou au sac pour perfusion de 250 mL. Mélanger délicatement.
4. Dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques, administrer la solution pour perfusion sur une période d'au moins 2 heures.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la perfusion doit être administrée sur une période d'au moins 2 heures aux patients qui n'ont encore jamais été traités par REMICADE<sup>®</sup>. Chez les patients qui ont bien toléré 3 perfusions initiales de REMICADE<sup>®</sup> administrées sur une période de 2 heures, le médecin traitant peut prescrire la même dose administrée par perfusion sur une période d'au moins 1 heure (voir les sections *ÉTUDES CLINIQUES – Polyarthrite rhumatoïde* et *EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions liées à la perfusion*). L'innocuité de perfusions accélérées administrées à raison de plus de 6 mg/kg n'a pas été étudiée.

Utiliser uniquement du matériel à perfusion doté d'un filtre intégré stérile apyrogène et à faible fixation protéinique (dimensions des pores : 1,2 µm ou moins). Si une partie de la solution n'est pas utilisée, ne pas la conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

5. Avant de les utiliser, examiner, si la solution et son contenant le permettent, les produits médicamenteux pour administration parentérale pour s'assurer qu'ils sont exempts de particules et qu'ils ne sont pas décolorés. Si des particules opaques, une décoloration ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.
6. Ne pas administrer REMICADE<sup>®</sup> en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse, puisqu'aucune étude sur la compatibilité biochimique et physique de REMICADE<sup>®</sup> avec d'autres agents n'a été réalisée.

## SURDOSAGE

Des doses uniques pouvant atteindre 20 mg/kg ont été administrées sans qu'on observe d'effet toxique direct. En cas de surdosage, on recommande de surveiller chez le patient d'éventuels signes ou symptômes de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer sur-le-champ le traitement symptomatique qui s'impose.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 $\kappa$  ayant un poids moléculaire d'environ 149 100 daltons et qui est composé de régions humaines constantes et de régions murines variables. L'infliximab se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) humain avec une constante d'association de 10<sup>10</sup> M<sup>-1</sup>. Il est produit à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et est purifié en plusieurs étapes comprenant l'inactivation et l'élimination des virus présents.

L'infliximab se fixe avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNF $\alpha$  et inhibe la fixation du TNF $\alpha$  à ses récepteurs, neutralisant ainsi son activité biologique<sup>7-9</sup>. Il ne neutralise pas le TNF $\beta$  (lymphotoxine  $\alpha$ ), une cytokine apparentée qui utilise les mêmes récepteurs que le TNF $\alpha$ . On attribue notamment les propriétés biologiques suivantes au TNF $\alpha$  : stimulation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines IL-1 et IL-6, stimulation de la migration leucocytaire par suite de l'augmentation de la perméabilité de la membrane endothéliale et de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes, déclenchement de l'activité fonctionnelle des neutrophiles et des éosinophiles, et activation des signes biologiques de la phase aiguë ainsi que d'autres protéines hépatiques<sup>10</sup>. Les cellules exprimant le TNF $\alpha$  transmembranaire auquel est fixé l'infliximab peuvent être lysées *in vitro* par le complément ou les cellules effectrices<sup>8</sup>. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  dans un large éventail d'épreuves de dosage biologique *in vitro* faisant intervenir des fibroblastes humains, des cellules endothéliales, des neutrophiles<sup>7</sup>, des lymphocytes B et T<sup>11,12</sup> ainsi que des cellules épithéliales. Les anticorps anti-TNF $\alpha$  atténuent l'activité morbide chez le Pinché à crête blanche atteint de colite<sup>13</sup>. Dans l'arthrite d'origine collagénique chez un modèle murin, ces anticorps font régresser la synovite et l'érosion des articulations. Chez des souris transgéniques atteintes de polyarthrite par suite de l'expression constitutive du TNF $\alpha$  humain, l'administration préalable d'infliximab prévient la maladie, tandis que l'administration d'infliximab après le début de la maladie favorise la guérison des articulations érodées.

## **Pharmacodynamie**

### **PRÉCLINIQUE**

L'infliximab se fixe avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNF $\alpha$  et inhibe la fixation de ce facteur à ses récepteurs, neutralisant du coup l'activité biologique du TNF $\alpha$ <sup>7-8</sup>. Les cellules exprimant le TNF $\alpha$  transmembranaire peuvent être lysées *in vitro* par des mécanismes tributaires du complément ou des cellules effectrices après la fixation de l'infliximab<sup>8</sup>. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  dans un large éventail d'épreuves de dosage biologique *in vitro* faisant intervenir des fibroblastes humains, des cellules endothéliales, des neutrophiles<sup>9</sup>, des lymphocytes B et T<sup>11,12</sup>, ainsi que des cellules épithéliales<sup>12</sup>.

L'infliximab neutralise de façon spécifique la cytotoxicité déclenchée par le TNF $\alpha$ , mais non la lymphotoxine  $\alpha$ <sup>8</sup>. La lymphotoxine  $\alpha$  est une cytokine qui partage une homologie de 30 % avec le TNF $\alpha$  et utilise les mêmes récepteurs que lui. La réactivité croisée interspèces de l'infliximab se limite au TNF $\alpha$  de l'être humain et du chimpanzé. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF $\alpha$  humain, processus concordant avec la diminution de la bioactivité du TNF $\alpha$ .

Chez une souris transgénique (Tg197) exprimant de façon constitutive le TNF $\alpha$  humain, l'infliximab, administré 2 fois par semaine à raison de 5 mg/kg ou 1 fois par semaine à raison de 10 mg/kg, prévient l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde à la semaine 10 de traitement, ce qui démontre que l'infliximab neutralise le TNF $\alpha$  *in vivo*.

### **CLINIQUE**

On a trouvé dans les articulations des polyarthritiques<sup>15</sup>, dans les articulations des personnes victimes de rhumatisme psoriasique, dans les lésions cutanées des personnes atteintes de psoriasis en plaques et dans les selles des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse de fortes concentrations de TNF $\alpha$  qui concordent avec l'activité élevée de la maladie<sup>15</sup>. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par REMICADE<sup>®</sup> a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones articulaires enflammées de même que l'expression des molécules dont dépendent l'adhésion cellulaire (sélectine E, molécule d'adhésion intercellulaire 1 [ICAM-1] et molécule d'adhésion endothéliale 1 [VCAM-1]), le chimiotactisme (interleukine 8 [IL-8] et protéine chimiotactique des monocytes [MCP-1]) et la dégradation tissulaire (métalloprotéinases matricielles [MMP] 1 et 3)<sup>15</sup>. Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement réduit l'infiltration de cellules inflammatoires et la production de TNF $\alpha$  dans les segments intestinaux enflammés; il réduit également la proportion de cellules mononucléées de la *lamina propria* pouvant être stimulées pour exprimer le TNF $\alpha$  et l'interféron  $\gamma$  *ex vivo*<sup>15</sup>. Le traitement par REMICADE<sup>®</sup> de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn a fait diminuer les taux sériques d'IL-6 et de protéine C-réactive par rapport aux taux initiaux. Par suite d'une stimulation mitogène *in vitro*, la réponse proliférative de lymphocytes du sang périphérique

de patients traités par REMICADE® ne s'est pas révélée plus faible que celle de cellules prélevées chez des patients non traités. Le traitement du rhumatisme psoriasique par REMICADE® a produit une diminution du nombre de lymphocytes T et de vaisseaux sanguins dans la synoviale et les lésions cutanées psoriasiques de même qu'une baisse du taux de macrophages dans la synoviale. Le traitement à l'infliximab agit sur les caractéristiques histopathologiques du psoriasis en plaques, comme en ont témoigné des biopsies de lésions psoriasiques pratiquées au début du traitement, au jour 3 et à la semaine 10. Le traitement a produit un amincissement de l'épiderme et une réduction de l'infiltration de cellules inflammatoires, une régulation négative du pourcentage de cellules inflammatoires activées et exprimant le CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) – y compris les lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ – et enfin une régulation positive des cellules de Langerhans CD1a+ de l'épiderme. Dans les cas de colite ulcéreuse, le traitement par REMICADE® a permis d'observer des changements correspondant à une guérison histologique et à une réduction de l'expression des marqueurs pharmacodynamiques de lésion tissulaire et d'inflammation dans les tissus du côlon prélevés par biopsies. Le traitement par REMICADE® a également donné lieu à une réduction des taux des molécules pro-inflammatoires sériques, dont une réduction statistiquement significative et soutenue d'IL-2R et d'ICAM-1. Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, le traitement par l'infliximab a été plus efficace que le placebo pour réduire les taux des marqueurs sériques de l'inflammation (IL-6 et VEGF) aux semaines 2 et 24. De plus, les taux sériques des marqueurs de la formation osseuse (la phosphatase alcaline osseuse et l'ostéocalcine) étaient plus élevés, aux semaines 2 et 24, chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par l'infliximab que chez les patients recevant un placebo.

### **Pharmacocinétique**

Lors de perfusions intraveineuses uniques de 1 à 20 mg/kg, on a noté une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration sérique maximale. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était indépendant de la dose et indiquait que l'infliximab se répartissait principalement à l'intérieur du compartiment vasculaire. D'après les résultats pharmacocinétiques médians obtenus avec les doses de 3 à 10 mg/kg dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de 5 mg/kg dans le traitement de la maladie de Crohn et de 3 à 5 mg/kg dans le traitement du psoriasis en plaques, la demi-vie terminale de l'infliximab est d'environ 7,7 à 10 jours. Lors des études portant sur la colite ulcéreuse, la demi-vie terminale de l'infliximab a varié entre 12,3 et 14,7 jours.

Étude	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE		MALADIE DE CROHN	
	T09 (n = 14)	T09 (n = 29)	T11 (n = 5)	T11 (n = 5)
Dose	3 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	77,3	277	74,9	181,0
ASC (µg·jour/mL)	461	2 282	788	2 038
CL (mL/jour/kg)	6,4	4,4	6,3	4,9
VD <sub>eq</sub> (mL/kg)	67,5	57,2	80	65
t <sub>1/2</sub> (jours)	8	9,1	7,8	10

**Absorption :** REMICADE<sup>®</sup> étant administré par voie intravasculaire, il est dépourvu de profil d'absorption.

**Distribution :** REMICADE<sup>®</sup> est principalement distribué dans le sang; la valeur médiane de son volume de distribution apparent à l'état d'équilibre – variant entre 57,2 et 80 mL/kg et estimé à 4,0 à 5,60 litres chez une personne de 70 kg – correspond au volume sanguin total.

**Biotransformation :** On croit que REMICADE<sup>®</sup> est biotransformé de la même façon que les autres protéines dans l'organisme. Il subit probablement une hydrolyse qui le dégrade en acides aminés, puis il est recyclé ou catabolisé.

**Excrétion :** REMICADE<sup>®</sup> n'a pas été retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (molécule intacte) après la perfusion intraveineuse.

À la suite de l'administration d'une première dose de REMICADE<sup>®</sup>, des perfusions répétées effectuées aux semaines 2 et 6 ont donné lieu à des profils concentration-temps prévisibles après chaque traitement. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab après un traitement répété à l'aide de doses de 3 mg/kg ou de 10 mg/kg à des intervalles de 4 ou de 8 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ou après 4 perfusions à 10 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints d'une maladie de Crohn modérée ou grave. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab après un traitement répété à l'aide de doses de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques. La proportion de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion se chiffrait environ à 25 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, à 15 % pour les patients qui avaient reçu 3 mg/kg toutes les 4 semaines et à 0 % pour ceux qui avaient reçu 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines. À l'état d'équilibre, la proportion de patients atteints de psoriasis en plaques présentant des

concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion variaient entre 71,4 et 73,1 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines (*EXPRESS II*), et entre 25,9 et 46,4 % pour les patients qui avaient reçu 5 mg/kg toutes les 8 semaines (*EXPRESS* et *EXPRESS II*). La proportion de patients atteints de rhumatisme psoriasique présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection à la semaine 38 se chiffrait à 15,8 % pour le schéma posologique de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (*IMPACT 2*). Au cours de l'étude *IMPACT 2*, environ la moitié des patients prenaient du MTX en concomitance.

### **Populations particulières**

On n'a noté aucune différence importante au chapitre de la clairance ou du volume de distribution chez des sous-groupes de patients définis en fonction de l'âge. On ignore si le sexe, le polymorphisme génétique, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique influent sur la clairance ou sur le volume de distribution de REMICADE®.

Les caractéristiques pharmacocinétiques notées chez les enfants (de 6 à 17 ans) atteints de la maladie de Crohn étaient similaires chez les adultes atteints de la même maladie; la demi-vie terminale médiane de la dose de 5 mg/kg est de 10,9 jours (voir les sections *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Enfants* et *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Enfants*).

### **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver le produit lyophilisé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F). Ne pas utiliser après la date de péremption. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Par conséquent, il est recommandé de commencer la perfusion dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution de la solution.

### **Directives particulières de manipulation**

Une fois reconstitué, REMICADE® conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures à température ambiante (25 °C). La solution diluée demeure stable pendant 24 heures si elle est conservée à une température variant entre 2 et 30 °C (36 et 86 °F). Si elle n'est pas utilisée sur-le-champ (c'est-à-dire dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution), il incombe à l'utilisateur de veiller à entreposer la solution diluée dans des conditions adéquates et pour une durée appropriée. Normalement, il n'est pas recommandé de la conserver pendant plus de 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été réalisées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

## **FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

REMICADE<sup>®</sup> (infliximab) se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche stérile pour perfusion intraveineuse. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab, 500 mg de sucrose, 0,5 mg de polysorbate 80, 2,2 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté et 6,1 mg de phosphate de sodium dibasique dihydraté. Il ne renferme aucun agent de conservation.

La poudre lyophilisée REMICADE<sup>®</sup> (infliximab) pour injection intraveineuse est offerte en fioles à usage unique emballées individuellement; la teneur du produit est la suivante : 100 mg d'infliximab.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Infliximab

Nom chimique : Infliximab

Poids moléculaire : 149 100 daltons

Formule développée :

La molécule d'infliximab contient 1 328 acides aminés et se compose de 2 chaînes H identiques et de 2 chaînes L identiques qui s'associent par interactions H-H et H-L non covalentes et par liaisons disulfures H-H et H-L covalentes. L'infliximab est une glycoprotéine constituée de 5 glycoformes majeures, chacune contenant 2 chaînes (une sur chaque chaîne H) d'oligosaccharide lié à l'asparagine (liaison N) asialo-, fucosylé centralement, biantennaire, avec microhétérogénéité du galactose terminal. L'oligosaccharide est lié exclusivement à l'Asn-300 dans la région C<sub>H2</sub> des deux chaînes H.

Propriétés physicochimiques :

La substance médicamenteuse de l'infliximab est un anticorps monoclonal (ACM) chimérique (homme-souris) IgG dérivé de l'ADN recombinant purifié qui se lie au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) humain avec une grande affinité ( $K_a = 1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ ) et qui le neutralise. L'infliximab contient des régions variables formées de chaînes murines lourdes (H) et légères (L) (V<sub>H</sub> et V<sub>L</sub>, respectivement) dérivées de l'ACM murin anti-TNF $\alpha$ , A2, et des régions constantes formées de chaînes humaines H et L dérivées de l'ADN génomique (C<sub>H</sub> et C<sub>L</sub>, respectivement).

## ÉTUDES CLINIQUES

### Polyarthrite rhumatoïde

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de REMICADE® lors de deux études multicentriques à double insu, à répartition aléatoire et rigoureusement contrôlées : *ATTRACT*<sup>16</sup> et *ASPIRE*. La prise concomitante de doses stables d'acide folique, de corticostéroïdes par voie orale ( $\leq 10$  mg/jour) et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était aussi permise. Les principaux paramètres d'évaluation étaient la réduction des signes et des symptômes (selon les critères de l'American College of Rheumatology), la prévention de la destruction articulaire et l'amélioration de la capacité fonctionnelle. Un sommaire de la méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets est présenté au tableau 5.

**Tableau 5 Méthodologie des études sur la polyarthrite rhumatoïde et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
T22 <sup>12</sup> ( <i>ATTRACT</i> )	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo, 5 volets et groupes parallèles menée chez des patients atteints de PR évolutive malgré un traitement au MTX	Infliximab (3 mg/kg, 10/mg/kg) ou placebo par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6; perfusions supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines par la suite, jusqu'à la semaine 54	428	52 ans (19 à 80)	96 hommes (22 %) 332 femmes (78 %) 389 Blancs (91 %) 22 Noirs (5 %) 3 Asiatiques (1 %) 14 d'autres races (3 %)
T29 ( <i>ASPIRE</i> )	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par témoin actif, 3 volets et groupes parallèles menée chez des patients atteints de PR depuis peu et n'ayant jamais reçu de MTX	Infliximab (3 mg/kg, 6mg/kg) ou placebo par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 46 MTX (7,5 mg/sem.) p.o. à la semaine 0; dose graduellement portée à 20 mg/sem. avant la semaine 8 et maintenue jusqu'à la semaine 46	1 004	50 ans (18 à 76)	290 hommes (29 %) 714 femmes (71 %) 870 Blancs (86,7 %) 50 Noirs (5 %) 15 Asiatiques (1,5 %) 69 d'autres races (6,8 %)

## Résultats de l'étude ATTRACT (T22)

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup>, lorsqu'il est administré en concomitance avec du MTX, lors d'une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo réunissant 428 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré un traitement au MTX (étude *Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy* ou ATTRACT)<sup>15</sup>. L'âge médian des patients inscrits était de 54 ans; ils étaient atteints de la maladie depuis une période médiane de 8,4 années, leur nombre médian d'articulations enflées ou sensibles s'élevait respectivement à 20 et à 31, et ils prenaient une dose médiane de 15 mg/semaine de MTX. Les patients ont reçu un placebo et du MTX, ou encore l'un des quatre schémas thérapeutiques comportant l'administration de REMICADE<sup>®</sup> et de MTX : 3 mg/kg ou 10 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> par perfusion intraveineuse au début de l'étude, ainsi que 2 et 6 semaines plus tard, puis des perfusions supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines par la suite.

### Réponse clinique

À toutes les doses et à tous les schémas posologiques, l'association REMICADE<sup>®</sup> + MTX a produit une réduction des signes et des symptômes, mesurée d'après les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR 20)<sup>15</sup>; un plus grand pourcentage des patients soumis à ce traitement ont obtenu une cote ACR 20, 50 et 70 par rapport au groupe traité au moyen de l'association placebo + MTX (tableau 6). Une amélioration statistiquement significative a été observée dès la semaine 2 du traitement et elle a persisté jusqu'à la semaine 102. Des effets plus marqués sur chacune des composantes de la cote ACR 20 ont été notés chez tous les patients traités par l'association REMICADE<sup>®</sup> + MTX, comparativement aux patients traités par l'association placebo + MTX (tableau 7). Quelque 10 % des patients ayant reçu REMICADE<sup>®</sup> ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme la persistance d'une cote ACR 70 pendant 6 mois, par rapport à 0 % dans le groupe placebo ( $p = 0,018$ ).

**Tableau 6 Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse selon les critères de l'ACR aux semaines 30 et 54 (ATTRACT)**

		REMICADE <sup>®</sup> + MTX			
		3 mg/kg <sup>a</sup>		10 mg/kg <sup>a</sup>	
<u>Réponse</u>	<u>Placebo + MTX</u>	<u>q 8 sem.</u>	<u>q 4 sem.</u>	<u>q 8 sem.</u>	<u>q 4 sem.</u>
	n = 88	n = 86	n = 86	n = 87	n = 81
ACR 20					
Semaine 30	20 %	50 %	50 %	52 %	58 %
Semaine 54	17 %	42 %	48 %	59 %	59 %
ACR 50					
Semaine 30	5 %	27 %	29 %	31 %	26 %
Semaine 54	9 %	21 %	34 %	40 %	38 %
ACR 70					
Semaine 30	0 %	8 %	11 %	18 %	11 %
Semaine 54	2 %	11 %	18 %	26 %	19 %

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  pour chaque résultat, comparativement au placebo

**Tableau 7 Éléments de la cote ACR 20 au début de l'étude (ATTRACT) et à la semaine 54**

<u>Paramètre</u> (valeurs médianes)	<u>Placebo + MTX</u> (n = 88)		<u>REMICADE® + MTX<sup>a</sup></u> (n = 340)	
	<u>Début de l'étude</u>	<u>Semaine 54</u>	<u>Début de l'étude</u>	<u>Semaine 54</u>
N <sup>bre</sup> d'articulations sensibles	24	16	32	8
N <sup>bre</sup> d'articulations enflées	19	13	20	7
Douleur <sup>b</sup>	6,7	6,1	6,8	3,3
Évaluation globale (médecin) <sup>b</sup>	6,5	5,2	6,2	2,1
Évaluation globale (patient) <sup>b</sup>	6,2	6,2	6,3	3,2
Indice d'incapacité (HAQ) <sup>c</sup>	1,8	1,5	1,8	1,3
Taux de protéine C-réactive (mg/dL)	3	2,3	2,4	0,6

<sup>a</sup> À toutes les doses et à tous les schémas posologiques de l'association REMICADE® + MTX

<sup>b</sup> Échelle analogique visuelle (0 = meilleur score, 10 = pire score)

<sup>c</sup> Questionnaire d'évaluation de l'état de santé – Évaluation de 8 catégories, à savoir la capacité de s'habiller et de faire sa toilette, de se lever, de manger, de marcher, d'avoir une bonne hygiène, de faire des mouvements d'extension, de saisir des objets et de vaquer à ses activités (0 = très facile, 3 = très difficile)

### Réponse évaluée par radiographie

L'atteinte structurale des pieds et des mains a été évaluée par radiographie à la semaine 54 d'après la variation de la cote de Sharp modifiée par van der Heijde comparativement à la valeur initiale; cette cote composite permet de déterminer l'atteinte structurale en mesurant le nombre d'érosions osseuses et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l'interligne articulaire dans les mains, les poignets et les pieds<sup>15</sup>. On disposait de deux séries de radiographies pour environ 80 % des patients à la semaine 54 et pour environ 70 % des patients à la semaine 102. Le freinage de l'atteinte structurale a été observé à la semaine 54 (tableau 8) et s'est poursuivi jusqu'à la semaine 102.

**Tableau 8 Variation des paramètres radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54**

Médiane (10, 90 percentiles)	Placebo + MTX	REMICADE <sup>®</sup> + MTX (ATTRACT)				<i>p</i> <sup>a</sup>
		3mg/kg		10mg/kg		
		<u>q 8 sem.</u>	<u>q 4 sem.</u>	<u>q 8 sem.</u>	<u>q 4 sem.</u>	
Patients évalués	(n = 64)	(n = 71)	(n = 71)	(n = 77)	(n = 66)	
Répart. aléatoire	(n = 88)	(n = 86)	(n = 86)	(n = 87)	(n = 81)	
Patients ayant terminé l'étude de 54 semaines	(n = 44)	(n = 63)	(n = 66)	(n = 75)	(n = 65)	
Cote totale						
Début de l'étude	55 (14, 188)	57 (15, 187)	45 (8, 162)	56 (6, 143)	43 (7, 178)	
Variation	4,0 (-1,0, 19,0)	0,5 (-3,0, 5,5)	0,1 (-5,2, 9,0)	0,5 (-4,8, 5,0)	-0,5 (-5,7, 4,0)	<i>p</i> < 0,001
Cote de l'érosion						
Début de l'étude	25 (8, 110)	29 (9, 100)	22 (3, 91)	22 (3, 80)	26 (4, 104)	
Variation	2,0 (-1,0, 9,7)	0,0 (-3,0, 4,3)	-0,3 (-3,1, 2,5)	0,5 (-3,0, 2,5)	-0,5 (-2,7, 2,5)	<i>p</i> < 0,001
Cote de pincement						
Début de l'étude	26 (3, 88)	29 (4, 80)	20 (3, 83)	24 (1, 79)	25 (3, 77)	
Variation	1,5 (-0,8, 8,0)	0,0 (-2,5, 4,5)	0,0 (-3,4, 5,0)	0,0 (-3,0, 2,5)	0,0 (-3,0, 3,5)	<i>p</i> < 0,001

<sup>a</sup> Aux fins de comparaison de chaque dose au placebo

## Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

La capacité et l'incapacité fonctionnelles ont été évaluées au moyen du questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*HAQ*) et du questionnaire général sur la qualité de vie liée à la santé (*SF-36*). À toutes les doses et à tous les schémas posologiques, l'association REMICADE<sup>®</sup> + MTX a produit une amélioration nettement plus grande que ne l'a fait l'association placebo + MTX quant aux valeurs moyennes de la cote *HAQ* et de la cote de la composante physique du *SF-36* jusqu'à la semaine 54 (comparativement aux valeurs initiales); elle n'a par ailleurs produit aucune diminution de la cote attribuée à la composante mentale du *SF-36*.

L'amélioration médiane (plage interquartile) entre le début de l'étude et la semaine 54 pour ce qui est du *HAQ* s'est chiffrée à 0,1 (-0,1, 0,5) pour l'association placebo + MTX et à 0,4 (0,1, 0,9) pour l'association REMICADE<sup>®</sup> + MTX ( $p < 0,001$ ). Les effets du traitement sur le *HAQ* et le *SF-36* se sont maintenus jusqu'à la semaine 102. Environ 80 % des patients, toutes doses et tous schémas thérapeutiques confondus pour l'association REMICADE<sup>®</sup> + MTX, ont participé à l'étude jusqu'à la semaine 102.

## **Résultats de l'étude *ASPIRE* (T29)**

L'étude *ASPIRE* (T29) a permis d'évaluer l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> sur 54 semaines chez 1 004 patients atteints depuis peu ( $\leq 3$  ans) de PR et n'ayant jamais reçu de traitement au MTX. Tous ont reçu du MTX (dose optimale fixée à 20 mg/sem. au bout de la semaine 8) et un placebo ou REMICADE<sup>®</sup> (à raison de 3 mg/kg ou 6 mg/kg) aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite. Dans le cadre de cette étude, les 3 premières perfusions étaient administrées sur une période de 2 heures, puis les perfusions subséquentes pouvaient être administrées sur une période d'au moins 40 minutes si les patients n'avaient présenté aucune réaction grave liée à la perfusion. Les principaux paramètres d'évaluation étaient la réduction des signes et des symptômes (amélioration de la cote ACR initiale) à la semaine 54, la prévention de l'atteinte structurale (variation de la cote Sharp modifiée par van der Heijde, vs le début de l'étude) à la semaine 54 et la prévention de l'incapacité fonctionnelle (variation de la cote *HAQ* vs le début de l'étude) entre la semaine 30 et la semaine 54. Les résultats obtenus pour les 3 paramètres principaux et les paramètres secondaires clés sont résumés au tableau 9.

**Tableau 9 Efficacité constatée lors de l'étude T29 (ASPIRE), contre la PR peu avancée**

	Placebo + MTX	REMICADE® + MTX	
		3 mg/kg q 8 sem.	6 mg/kg q 8 sem.
<b>Répartition aléatoire</b>	n = 282	n = 359	n = 363
<b>Paramètres</b>			
<b>Principaux</b>			
Amélioration de la cote ACR après 54 semaines (%)			
Moyenne	24,8 %	37,3 %	42,0 %
Médiane	26,4 %	38,9 %	46,7 %
		<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001
Variation de la cote vdH-S après 54 semaines			
Moyenne	3,70	0,42	0,51
Médiane	0,43	0,00	0,00
		<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001
Amélioration de la cote HAQ entre la semaine 30 et la semaine 54 (moyenne en fonction du temps)			
Moyenne	0,68	0,80	0,88
Médiane	0,75	0,78	0,79
		<i>p</i> = 0,030	<i>p</i> < 0,001
<b>Secondaires</b>			
Proportion de sujets manifestant une réponse clinique à la semaine 54	n = 274	n = 351	n = 355
ACR 20	54 %	62 %	66 %
		<i>p</i> = 0,028	<i>p</i> = 0,001
ACR 50	32 %	46 %	50 %
		<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001
ACR 70	21 %	33 %	37 %
		<i>p</i> = 0,002	<i>p</i> < 0,001
Modification des données radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54	n = 226	n = 306	n = 306
Cote de l'érosion			
Moyenne	2,97	0,31	0,07
Médiane	0,25	0,00	0,00
		<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001
Cote du pincement de l'interligne articulaire			
Moyenne	0,57	0,05	0,24
Médiane	0,00	0,00	0,00
		<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> = 0,130

**Tableau 9 Efficacité constatée lors de l'étude T29 (ASPIRE), contre la PR peu avancée**

	Placebo + MTX	REMICADE® + MTX	
		3 mg/kg q 8 sem.	6 mg/kg q 8 sem.
Patients dont la cote d'érosion = 0 au début de l'étude et à la semaine 54	58 % (23/40)	78 % (39/50) <i>p</i> = 0,037	79 % (38/48) <i>p</i> = 0,028
Patients n'ayant aucune nouvelle érosion dans des articulations indemnes auparavant	41 % (93/227)	51 % (155/306) <i>p</i> = 0,027	55 % (168/306) <i>p</i> = 0,001
Amélioration de la capacité fonctionnelle	n = 275	n = 354	n = 358
Amélioration de la cote <i>HAQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 54 (moyenne en fonction du temps)			
Moyenne	0,55	0,70	0,77
Médiane	0,57	0,64 <i>p</i> < 0,001	0,76 <i>p</i> < 0,001
Variation de la composante physique du <i>SF-36</i> entre le début de l'étude et la semaine 54			
Moyenne	10,1	11,7	13,2
Médiane	8,9	10,9 <i>p</i> = 0,099	11,8 <i>p</i> = 0,003

### Réponse clinique

Après 54 semaines de traitement, les deux doses de REMICADE® ont entraîné une plus grande réduction des signes et des symptômes, et ce, de façon statistiquement significative, que le MTX seul, comme en témoignait la proportion de patients ayant obtenu des cotes ACR 20, ACR 50 et ACR 70. Dans les groupes où REMICADE® a été administré avec du MTX, 15 % des patients ont obtenu une réponse importante vs 8 % des patients traités au MTX seul.

### Réponse évaluée par radiographie

On disposait d'au moins deux clichés radiographiques évaluables pour plus de 90 % des patients. Le freinage de l'atteinte structurale a été observé à la semaine 30 et à la semaine 54 dans les groupes traités par l'association REMICADE® + MTX, par comparaison aux patients n'ayant reçu que du MTX. L'association REMICADE® + MTX a freiné l'évolution de l'atteinte articulaire chez 97 % des patients, vs 86 % pour le MTX seul. L'association a gardé les articulations indemnes d'érosion chez beaucoup plus de patients que le MTX seul (79 % vs 58 %, respectivement). Moins d'érosions sont apparues dans des articulations auparavant indemnes chez les patients recevant l'association REMICADE® + MTX (47 %) que chez les patients traités au MTX seul (59 %).

## Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

Chez les deux groupes traités par REMICADE<sup>®</sup>, l'amélioration de la cote HAQ par rapport à la valeur initiale (moyenne en fonction du temps) a été statistiquement significative jusqu'à la semaine 54 vs le MTX seul; 0,7 pour l'association REMICADE<sup>®</sup> + MTX vs 0,6 pour le MTX seul (p < 0,001). Aucune régression de la cote sommaire attribuée à la composante mentale du SF-36 n'a été relevée.

## Spondylarthrite ankylosante

L'efficacité et l'innocuité de REMICADE<sup>®</sup> ont été évaluées dans le cadre de 2 études multicentriques réalisées en double insu et contrôlées par placebo auprès de sujets atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. (La cote selon le *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]* était  $\geq 4$  et la cote de la douleur rachidienne était  $\geq 4$ , sur une échelle de 1 à 10). La méthodologie de l'étude et les caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé sont résumées au tableau 10. L'activité de la maladie a été mesurée selon les critères de réponse du *Ankylosing Spondylitis Assessment (ASAS) 20* et/ou selon le *BASDAI*. On a utilisé le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)* pour évaluer la capacité fonctionnelle.

**Tableau 10** Méthodologie de l'étude sur la spondylarthrite ankylosante et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
P01522 <sup>17</sup>	À double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (du début de l'étude à la semaine 12) Phase B : ouverte, non comparative (de la semaine 12 à la semaine 54)	Phase A : infliximab (5 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse au début de l'étude, puis 2 et 6 semaines plus tard  Phase B : infliximab administré par voie intraveineuse à raison de 5 mg/kg à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54	70	39,5 (de 21 à 61 ans)	46 hommes (66 %) 24 femmes (34 %)  Race non précisée
C0168T51 (ASSERT)	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo.	<b>Étape 1 :</b> placebo (Groupe 1) ou infliximab à 5 mg/kg (Groupe 2) administrés par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18.  <b>Étape 2 :</b> <b>Groupe 1 :</b> Perfusions d'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 24, 26, 30 et, par la suite, toutes les 6 semaines jusqu'à la	279	39,8 (de 18 à 74 ans)	225 hommes (80,6 %) 54 femmes (19,4 %)  273 Blancs (97,8 %) 2 Noirs (0,7 %)

**Tableau 10 Méthodologie de l'étude sur la spondylarthrite ankylosante et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
		<p>semaine 96.</p> <p><b>Groupe 2</b> : Perfusions d'infliximab à 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. À compter de la semaine 36, si les patients du Groupe 2 obtenaient une cote <i>BASDAI</i> <math>\geq</math> 3, lors de 2 visites consécutives, ils recevaient alors une perfusion d'infliximab à 7,5 mg/kg et continuaient, par la suite, à recevoir des perfusions d'infliximab à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.</p>			<p>2</p> <p>Asiatiques (0,7 %)</p> <p>2 d'autres races (0,7 %)</p>

La première étude (P01522) a évalué REMICADE® chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. Au cours de la phase de 3 mois réalisée en double insu, les sujets ont reçu soit REMICADE® à raison de 5 mg/kg, soit un placebo une première fois, puis 2 et 6 semaines plus tard (35 sujets par groupe). À la semaine 12, on a remplacé le placebo par REMICADE® chez les sujets du groupe témoin, de telle manière que tous les sujets de l'étude ont par la suite reçu REMICADE® à raison de 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54 de l'étude. Les résultats de cette étude ont été semblables à ceux obtenus dans le cadre de 8 autres études entreprises à l'initiative des investigateurs et ayant réuni 169 sujets atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. L'efficacité après 1 an a été évaluée à la semaine 54. Au total, 53 patients ont continué à participer à une période de suivi ouverte à long terme, de la semaine 54 à la semaine 102.

Dans la deuxième étude (ASSERT), 279 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont été répartis aléatoirement et ont reçu soit un placebo (78 patients, Groupe 1), soit REMICADE® à 5 mg/kg (201 patients, Groupe 2), aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18. À la semaine 24, les patients qui recevaient le placebo ont changé de groupe et ont reçu REMICADE® à 5 mg/kg aux semaines 24, 26 et 30 et, par la suite, toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96; les patients du Groupe 2 ont continué à recevoir REMICADE® à 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. Commencant lors de la perfusion de la semaine 36 jusqu'à celle de la semaine 96, si un patient du Groupe 2 obtenait une cote *BASDAI*  $\geq$  3 lors de 2 visites consécutives, ce patient recevait une perfusion d'infliximab à 7,5 mg/kg et continuait, par la suite, à recevoir des perfusions d'infliximab à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. L'évaluation finale des patients avait lieu à la semaine 102.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ pour les 2 études de phase III sont présentées au tableau 11.

**Tableau 11 Résumé des données démographiques et des caractéristiques de la maladie au départ**

	ASSERT		P01522	
	Placebo	REMICADE®	Placebo	REMICADE®
Patients répartis aléatoirement	78	201	35	35
Sexe				
Homme	87,2 %	78,1 %	62,9 %	68,6 %
Femme	12,8 %	21,9 %	37,1 %	31,4 %
Âge médian (ans)	41,0	40,0	38,0	40,0
Durée médiane de la maladie (ans) <sup>a</sup>	13,2 <sup>b</sup>	7,7 <sup>b</sup>	14,0	15,0
Cote <i>BASDAI</i> médiane (de 0 à 10)	6,5	6,6	6,3	6,5
Cote <i>BASFI</i> médiane (de 0 à 10)	6,0	5,7	5,1	5,2
Cote sommaire attribuée à la capacité fonctionnelle SF-36	30,1	28,8	28,9	30,1
Antigène HLA-B27 <sup>c</sup>				
Positif	88,5 %	86,5 %	85,7 %	91,4 %
Négatif	11,5 %	13,5 %	11,4 %	8,6 %

a La durée de la maladie dans l'étude *ASSERT* équivaut à la durée diagnostiquée, et dans P01522 à la durée des symptômes.

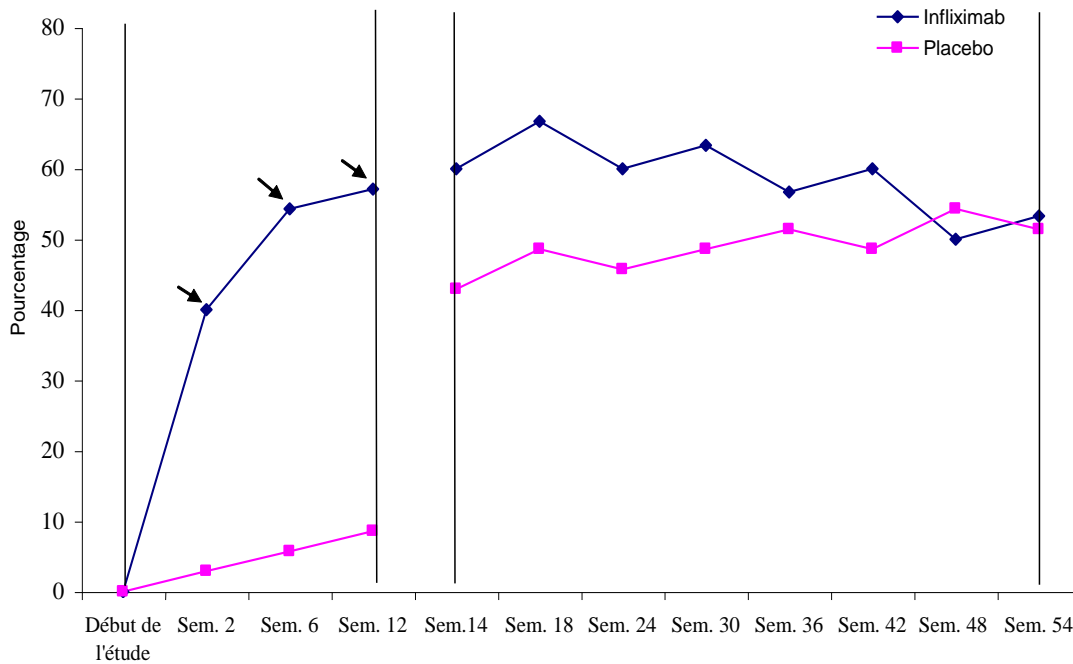
b La durée moyenne de la maladie dans l'étude *ASSERT* était de 11,9 ans pour le groupe placebo et de 10,1 ans pour le groupe *REMICADE*®.

c Les résultats HLA-B27 étaient manquants au départ pour l'un des patients du groupe placebo dans l'étude P01522.

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude P01522 était l'atténuation des signes et des symptômes de la maladie obtenue à la semaine 12 du traitement et évaluée d'après la cote *BASDAI*. Or, le traitement par *REMICADE*® a permis d'obtenir une atténuation significative des signes et des symptômes de la maladie, 57 % des sujets traités par ce médicament ayant présenté une diminution d'au moins 50 % de la cote *BASDAI* par rapport au début de l'étude, comparativement à 9 % des sujets ayant reçu le placebo

( $p < 0,01$ ). Cette amélioration a été notée dès la semaine 2 du traitement et s'est maintenue jusqu'à la semaine 54 (figure 1). À la fin de la deuxième année de traitement, on observait une diminution d'au moins 50 % de la cote *BASDAI* chez 56,6 % des patients.

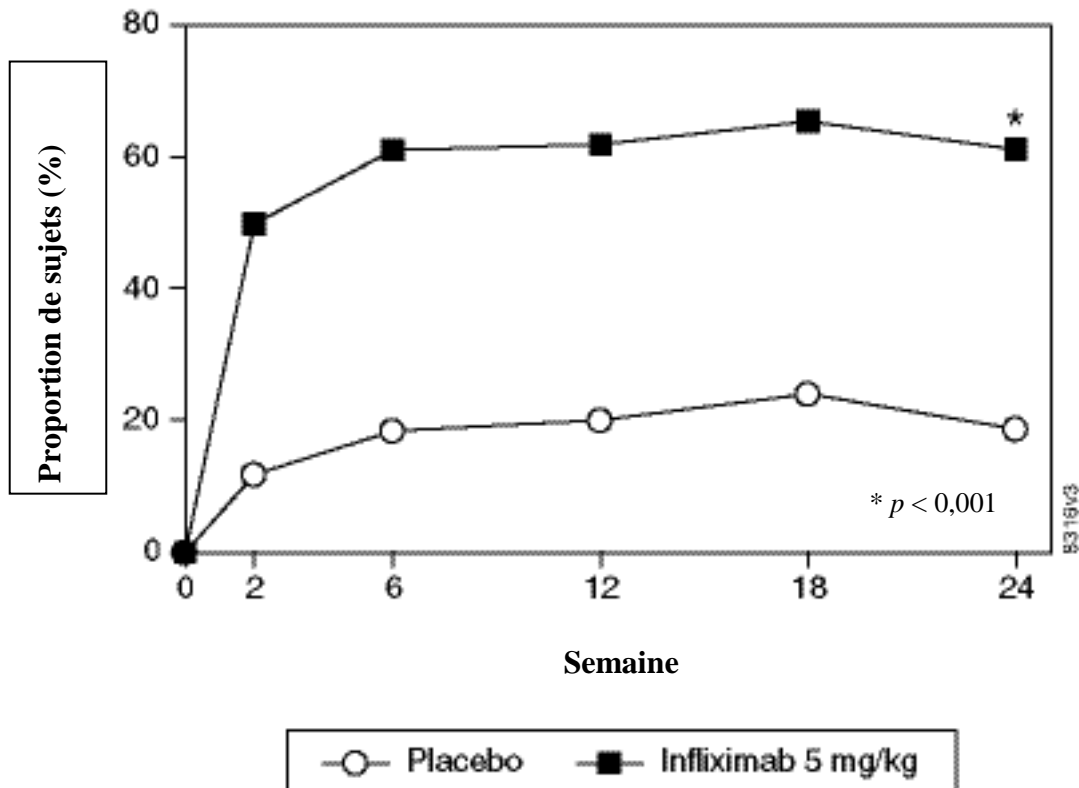
**Figure 1** Pourcentage de sujets ayant obtenu une amélioration d'au moins 50 % de leur cote *BASDAI*



Les points fléchés représentent les semaines où on a noté des différences significatives entre les traitements ( $p < 0,01$ ).  
Le groupe placebo a reçu le placebo pendant la phase à double insu et de l'infliximab pendant la phase ouverte.

Le paramètre d'efficacité principal de l'étude *ASSERT* était l'amélioration des signes et symptômes à la semaine 24 telle qu'évaluée par l'ASAS. À la semaine 24, 61 % des patients ont présenté une réponse ASAS 20 dans le groupe traité par *REMICADE*<sup>®</sup> vs 19 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). On a observé une amélioration à la semaine 2 qui s'est prolongée jusqu'à la semaine 24 (Figure 2 et Tableau 12). À la semaine 102, 73,9 % des patients du groupe traité par l'infliximab ont présenté une réponse ASAS 20.

**Figure 2** Proportion des sujets ayant présenté une réponse ASAS 20 en fonction du temps jusqu'à la semaine 24 dans l'étude *ASSERT*



À la semaine 24, la proportion des patients chez qui on observait une amélioration de 50 % et de 70 % des signes et symptômes de la spondylarthrite ankylosante, telle que mesurée selon les critères ASAS (ASAS 50 et ASAS 70, respectivement), étaient de 44 % et de 28 %, respectivement chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, et de 9 % et 4 %, respectivement, chez les patients qui recevaient le placebo ( $p < 0,001$ , REMICADE<sup>®</sup> vs placebo). Une faible activité de la maladie (définie comme étant une valeur  $< 20$  [sur une échelle de 0 à 100 mm] selon chacun des 4 paramètres de réponse ASAS) a été observée chez 22 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> vs 1 % chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 12**  
**Éléments de l'activité de la spondylarthrite ankylosante**

	Placebo (n = 78)		REMICADE® 5 mg/kg (n = 201)		Valeur <i>p</i>
	Au départ	24 Semaines	Au départ	24 Semaines	
Critères de la réponse					
ASAS 20 (moyenne)					
Évaluation globale du patient <sup>a</sup>	6,6	6,0	6,8	3,8	< 0,001
Douleur rachidienne <sup>a</sup>	7,3	6,5	7,6	4,0	< 0,001
BASFI <sup>b</sup>	5,8	5,6	5,7	3,6	< 0,001
Inflammation <sup>c</sup>	6,9	5,8	6,9	3,4	< 0,001
Signes biologiques de la phase aiguë					
Taux médian du CRP <sup>d</sup> (mg/dL)	1,7	1,5	1,5	0,4	< 0,001
Mobilité rachidienne (cm, moyenne)					
Test de Schober modifié <sup>e</sup>	4,0	5,0	4,3	4,4	0,75
Expansion thoracique <sup>e</sup>	3,6	3,7	3,3	3,9	0,04
Distance tragus-mur <sup>e</sup>	17,3	17,4	16,9	15,7	0,02
Flexion latérale <sup>e</sup>	10,6	11,0	11,4	12,9	0,03

<sup>a</sup> D'après une échelle visuelle analogique où 0 = aucun et 10 = grave

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), moyenne de 10 questions

<sup>c</sup> Inflammation, moyenne d'au moins 2 questions sur les 6 questions du BASDAI

<sup>d</sup> Valeur normale du CRP de 0 à 1,0 mg/dL

<sup>e</sup> Valeurs normales de la mobilité rachidienne : test de Schober modifié : > 4 cm; expansion thoracique > 6 cm; distance tragus-mur : < 15 cm; flexion latérale : > 10 cm.

L'indice BASFI a été utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle dans les deux études. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (ET) de la cote du *BASFI* à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales, était de -2,1 (1,6) chez les patients traités par REMICADE®, et de -0,1 (1,8) chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,01$ ). Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (écart) de la cote du *BASFI* à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales, était de -1,7 (-8,7; 1,8) chez les patients traités par REMICADE®, et de 0,0 (-5,9; 3,0) chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). La variation moyenne (ET), par rapport aux valeurs initiales, était de -2,1 (2,2) chez les patients traités par REMICADE® et de -0,2 (1,7) dans le groupe placebo. La variation moyenne (ET), par rapport aux valeurs

initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> était de -2,7 (2,2) dans l'étude *ASSERT* et de -2,1 (2,2) dans l'étude P01522.

Le nombre de patients de l'étude *ASSERT* ayant obtenu une amélioration  $\geq 2$  unités selon l'indice *BASFI* a également été évalué. Selon les résultats de la cote *BASFI*, dans le groupe traité par REMICADE<sup>®</sup>, on a observé une amélioration  $\geq 2$  unités, par rapport aux valeurs initiales, chez 47,5 % des patients à la semaine 24, comparativement à 13,3 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe traité par REMICADE<sup>®</sup>, on a pu constater que 80,9 % (76/94) des sujets chez qui on a observé une amélioration  $\geq 2$  unités à la semaine 24 présentaient également une amélioration  $\geq 2$  unités à la semaine 102.

Les résultats de l'indice *BASFI* sont validés par une analyse des cotes sommaires sur la capacité fonctionnelle (SF-36). Dans l'étude *ASSERT*, les variations médianes (écart) à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales, des cotes sommaires sur la capacité fonctionnelle SF-36 étaient de 10,2 (-8,5, 37,7) chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, comparativement à 0,8 (-14,1, 21,8) dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). La variation moyenne (ET), par rapport aux valeurs initiales, était de 10,8 (9,5) chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, comparativement à 1,5 (7,0) dans le groupe placebo. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (ET), à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales, quant à la cote sommaire sur la capacité fonctionnelle SF-36 était de 10,3 (8,3) chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, comparativement à -0,3 (8,3) dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). La variation moyenne (ET), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> était de 12,5 (9,8) dans l'étude *ASSERT* et de 11,0 (10,4) dans l'étude P01522.

## Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et l'innocuité de REMICADE<sup>®</sup> ont été évaluées dans le cadre d'une étude (*IMPACT 2*) multicentrique réalisée en double insu et contrôlée par placebo auprès de 200 adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif malgré un traitement aux antirhumatismaux de fond ou aux AINS ( $\geq 5$  articulations enflées et  $\geq 5$  articulations sensibles); les patients présentaient au moins l'un des sous-types suivants d'arthrite : arthrite touchant les articulations interphalangiennes distales ( $n = 49$ ), arthrite mutilante ( $n = 3$ ), arthrite périphérique asymétrique ( $n = 40$ ), arthrite polyarticulaire ( $n = 100$ ) et spondylite accompagnée d'arthrite périphérique ( $n = 8$ ). Des patients étaient également affligés de psoriasis en plaques, et leur lésion cible mesurait  $\geq 2$  cm de diamètre. Au total, 46 % des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine). Au cours de la phase à double insu de 24 semaines, les patients recevaient soit 5 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup>, soit un placebo, aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 (100 patients dans chaque groupe). À la semaine 16, les patients du groupe placebo qui présentaient une amélioration  $< 10$  % par rapport à la situation de départ quant au nombre d'articulations enflées et d'articulations sensibles passaient au traitement d'induction par REMICADE<sup>®</sup> (permutation précoce). Au bout de 24 semaines, tous les patients du

groupe placebo passaient au traitement d'induction par REMICADE<sup>®</sup>. L'administration du médicament s'est poursuivie pour tous jusqu'à la semaine 46. À la semaine 38, chez les patients affectés par répartition aléatoire au groupe REMICADE<sup>®</sup> qui présentaient une amélioration < 20 % par rapport à la situation de départ quant au nombre d'articulations à la fois enflées et sensibles, on portait la dose de REMICADE<sup>®</sup> à 10 mg/kg (augmentation de la dose).

### *Réponse clinique*

Le traitement par REMICADE<sup>®</sup> a produit une diminution des signes et des symptômes, objectivée d'après les critères de l'ACR : 58 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont obtenu une cote ACR 20 à la semaine 14, comparativement à 11 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). La réponse était similaire, que le MTX soit administré en concomitance ou non. Une amélioration a pu être notée dès la semaine 2. Au bout de 6 mois, 54 %, 41 % et 27 %, respectivement, des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> avaient manifesté une réponse (cotes ACR 20, ACR 50 et ACR 70), comparativement à 16 %, 4 % et 2 % des patients du groupe placebo. Des réponses similaires ont été observées chez les patients, indépendamment du sous-type de rhumatisme psoriasique; cependant, peu de patients inscrits souffraient d'arthrite mutilante et de spondylite accompagnée d'arthrite périphérique.

Par rapport au placebo, le traitement par REMICADE<sup>®</sup> a produit une amélioration des critères de l'ACR, ainsi qu'une atténuation de la dactylite et de l'enthésiopathie (tableau 14). La réponse clinique persistait généralement jusqu'à la semaine 54; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo ayant fait l'objet d'une permutation.

Les résultats de cette étude ont été comparables à ceux obtenus antérieurement, lors d'une étude multicentrique à répartition aléatoire contrôlée par placebo (*IMPACT*) réunissant 104 patients atteints de rhumatisme psoriasique. La réduction des signes et des symptômes a généralement persisté jusqu'à la semaine 98 dans le sous-ensemble de patients qui ont participé à la période ouverte de prolongation de un an.

Les données démographiques des sujets des études *IMPACT* et *IMPACT 2* sont résumées au tableau 13.

**Tableau 13 Résumé des données démographiques au départ; sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire lors des études *IMPACT* et *IMPACT 2***

	IMPACT		IMPACT 2	
	Placebo	5 mg/kg	Placebo	5 mg/kg
Sujets aléatoirement répartis	52	52	100	100
Sexe				
n	52	52	100	100
Hommes	30 (57,7 %)	30 (57,7 %)	51 (51,0 %)	71 (71,0 %)
Femmes	22 (42,3 %)	22 (42,3 %)	49 (49,0 %)	29 (29,0 %)
Race				
n			100	100
Blancs	S.O.	S.O.	94 (94,0 %)	95 (95,0 %)
Noirs	S.O.	S.O.	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Asiatiques	S.O.	S.O.	0 (0,0 %)	3 (3,0 %)
Autres	S.O.	S.O.	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Âge (ans)				
n	52	52	100	100
Moyenne ± É.-T.	45,2 ± 9,7	45,7 ± 11,1	46,5 ± 11,3	47,1 ± 12,8
Médiane	46,5	47,0	47,0	46,5
Fourchette	(26 - 70)	(22 - 72)	(24,0 - 71,0)	(18,0 - 80,0)
Poids (kg)				
n	52	52	100	100
Moyenne ± É.-T.	81,1 ± 16,0	82,9 ± 17,6	84,5 ± 20,3	87,9 ± 16,5
Médiane	81,2	81,0	81,9	86,8
Fourchette	(51 - 115)	(49 - 120)	(46,8 - 175,0)	(56,3 - 155,5)
Taille (cm)				
n	48	45	99	100
Moyenne ± É.-T.	170,8 ± 9,6	170,4 ± 9,4	169,3 ± 10,0	172,4 ± 9,4
Médiane	172,5	171,0	168,0	174,0
Fourchette	(149 - 192)	(153 - 190)	(145,0 - 203,0)	(137,0 - 193,0)

**Tableau 14 Éléments de la cote ACR 20, pourcentage de patients atteints de dactylite à au moins une articulation et pourcentage de patients présentant une enthésiopathie au début de l'étude ainsi qu'aux semaines 24 et 54**

Sujets aléatoirement répartis	Placebo → REMICADE® à 5 mg/kg <sup>a</sup> (n = 100)			REMICADE® à 5 mg/kg (n = 100)		
	Début de l'étude	Semaine 24	Semaine 54	Début de l'étude	Semaine 24 <sup>b</sup>	Semaine 54
N <sup>bre</sup> de patients	100	100	91	100	100	100
Paramètre (valeurs médianes)						
N <sup>bre</sup> d'articulations sensibles <sup>c</sup>	24	20	8	20	6	7
N <sup>bre</sup> d'articulations enflées <sup>d</sup>	12	9	3	12	3	3
Douleur <sup>e</sup>	6,4	5,6	2,0	5,9	2,6	2,6
Évaluation globale (médecin) <sup>e</sup>	6,0	4,5	1,1	5,6	1,5	1,1
Évaluation globale (patient) <sup>e</sup>	6,1	5,0	2,5	5,9	2,5	2,8
Indice d'incapacité (HAQ-DI) <sup>f</sup>	1,1	1,1	0,5	1,1	0,5	0,5
Taux de protéine C-réactive (mg/dL) <sup>g</sup>	1,2	0,9	0,5	1,0	0,4	0,4
% de patients présentant une dactylite à au moins un doigt	41	33	15	40	15	16
% de patients présentant une enthésiopathie	35	36	20	42	22	21

<sup>a</sup> Sujets du groupe placebo permutés au traitement par REMICADE<sup>®</sup> à la semaine 24

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  pour le pourcentage de variation – par rapport à la situation de départ – de tous les éléments de la cote ACR 20 à la semaine 24,  $p < 0,05$  pour le pourcentage de patients atteints de dactylite et  $p = 0,004$  pour le pourcentage de patients présentant une enthésiopathie à la semaine 24

<sup>c</sup> Échelle : de 0 à 68

<sup>d</sup> Échelle : de 0 à 66

<sup>e</sup> Échelle analogique visuelle (0 = meilleur score, 10 = pire score)

<sup>f</sup> Questionnaire d'évaluation de l'état de santé – Évaluation de 8 catégories, à savoir la capacité de s'habiller et de faire sa toilette, de se lever, de manger, de marcher, d'avoir une bonne hygiène, de faire des mouvements d'extension, de saisir des objets et de vaquer à ses activités (0 = très facile, 3 = très difficile)

<sup>g</sup> Fourchette normale : de 0 à 0,6 mg/dL

À la semaine 14, une amélioration de l'indice d'activité et de gravité du psoriasis (cote PASI (*Psoriasis Area and Severity Index [PASI]*) a été notée chez les patients dont la surface corporelle était couverte à  $\geq 3$  % de lésions psoriasiques ( $n = 87$  dans le groupe placebo,  $n = 83$  dans le groupe REMICADE<sup>®</sup>), indépendamment de l'emploi concomitant de méthotrexate : 64 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont connu une amélioration d'au moins 75 % par rapport à la situation de départ comparativement à 2 % des patients du groupe placebo dès la semaine 2. Au bout de 6 mois, 60 % et 39 %, des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont obtenu des cotes PASI 75 et PASI 90 respectivement, témoignant de réponses thérapeutiques, comparativement à 1 % et à 0 % des patients du groupe placebo. La réponse objectivée par la cote PASI a généralement persisté jusqu'à la semaine 54; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo ayant fait l'objet d'une permutation.

Une analyse *a posteriori* d'une réponse clinique importante (définie comme l'obtention d'une cote ACR 70 à toutes les visites prévues à l'étude pendant une période ininterrompue de 24 semaines) au cours des études *IMPACT 2* et *IMPACT* a révélé que 12,1 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> connaissaient une réponse clinique importante à la semaine 54. Vu la brièveté de la prise du placebo (24 semaines ou moins), on présumait que les patients du groupe placebo manifestaient une réponse clinique importante s'ils obtenaient une cote ACR 70 lors de la dernière visite de la phase placebo de l'étude. Au total, 2 % des patients du groupe placebo ont obtenu une telle cote avant de recevoir REMICADE<sup>®</sup> ( $p = 0,006$ ).

Au cours de l'étude *IMPACT*, d'une durée de 2 ans, 30,8 % des patients ayant reçu REMICADE<sup>®</sup> au début de l'étude à la suite de la répartition aléatoire ont manifesté une réponse clinique importante. Par contre, 0,0 % des patients du groupe placebo avaient obtenu une cote ACR 70 lors de la visite précédant la permutation au traitement par REMICADE<sup>®</sup> ( $p < 0,001$ ).

### *Réponse évaluée par radiographie*

L'atteinte structurale des pieds et des mains a été évaluée par radiographie d'après la variation de la cote van der Heijde-Sharp (vdHS) – modifiée par l'ajout des articulations

interphalangiennes distales – comparativement à la valeur initiale; cette cote composite permet de déterminer l’atteinte structurale en mesurant le nombre d’érosions osseuses et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l’interligne articulaire dans les mains et les pieds. Le tableau 15 fournit un sommaire des variations moyennes et médianes de la cote aux semaines 24 et 54. Les différences observées à la semaine 24 quant aux variations moyennes dénotaient une progression nettement plus importante de l’atteinte structurale dans le groupe placebo (moyenne = 0,82 vs la cote totale) que dans le groupe REMICADE® (moyenne = -0,70 vs la cote totale). La variation médiane par rapport à la cote de départ s’est établie à 0,00 dans les deux groupes de traitement. Dans l’ensemble, les différences entre les groupes se sont révélées statistiquement significatives pour la cote totale ( $p < 0,001$ ) ainsi que pour les composantes que sont l’érosion ( $p < 0,001$ ) et le pincement de l’interligne articulaire ( $p = 0,013$ ).

On continuait à noter un freinage de l’atteinte structurale à la semaine 54 chez les patients traités par REMICADE® (variation moyenne de la cote totale vs la valeur initiale = -0,94;  $p = 0,001$ ). Une amélioration a également été constatée dans le groupe placebo après la permutation au traitement par REMICADE®, comme en témoignait une diminution de la cote vdH-S modifiée totale, qui est passée de 0,82 à la semaine 24 à 0,53 à la semaine 54. Les différences entre les groupes se sont révélées statistiquement significatives pour les composantes que sont l’érosion ( $p < 0,001$ ) et le pincement de l’interligne articulaire ( $p = 0,047$ ).

**Tableau 15 Réponse évaluée par radiographie aux semaines 24 et 54**

	Placebo → REMICADE® à 5 mg/kg <sup>a</sup>	REMICADE® à 5 mg/kg
Sujets aléatoirement répartis	100	100
Variation vs la valeur de départ à la sem. 24		
Cote vdH-S modifiée totale		
n	100	100
Moyenne ± É.-T.	0,82 ± 2,62	-0,70 ± 2,53
Médiane	0,00	0,00
Plage interquartile	(0,00 - 0,50)	(-0,80 - 0,00)
Fourchette	(-4,50 - 12,68)	(-15,00 - 4,00)
Valeur de $p$		< 0,001
Cote de l’érosion		
n	100	100

---

**Tableau 15 Réponse évaluée par radiographie aux semaines 24 et 54**

	Placebo → REMICADE® à 5 mg/kg <sup>a</sup>	REMICADE® à 5 mg/kg
Moyenne ± É.-T.	0,51 ± 1,68	-0,56 ± 2,09
Médiane	0,00	0,00
Plage interquartile	(0,00 - 0,50)	(-0,51 - 0,00)
Fourchette	(-3,00 - 9,00)	(-12,00 - 3,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001
Cote du pincement de l'interligne articulaire		
n	100	100
Moyenne ± É.-T.	0,31 ± 1,29	-0,14 ± 0,81
Médiane	0,00	0,00
Plage interquartile	(0,00 - 0,00)	(0,00 - 0,00)
Fourchette	(-2,50 - 9,51)	(-4,00 - 2,50)
Valeur de <i>p</i>		0,013
Variation vs la valeur de départ à la sem. 54		
Cote vdH-S modifiée totale		
n	100	100
Moyenne ± É.-T.	0,53 ± 2,60	-0,94 ± 3,40
Médiane	0,00	0,00
Plage interquartile	(0,00 - 0,00)	(-0,50 - 0,00)
Fourchette	(-6,13 - 12,12)	(-29,00 - 3,00)
Valeur de <i>p</i>		0,001
Cote d'érosion		
n	100	100
Moyenne ± É.-T.	0,42 ± 2,02	-0,61 ± 2,16
Médiane	0,00	0,00
Plage interquartile	(0,00 - 0,00)	(-0,50 - 0,00)
Fourchette	(-3,81 - 12,12)	(-18,00 - 2,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001

---

**Tableau 15 Réponse évaluée par radiographie aux semaines 24 et 54**

	Placebo → REMICADE® à 5 mg/kg <sup>a</sup>	REMICADE® à 5 mg/kg
Cote du pincement de l'interligne articulaire		
n	100	100
Moyenne ± É.-T.	0,11 ± 0,97	-0,33 ± 1,37
Médiane	0,00	0,00
Plage interquartile	(0,00 - 0,00)	(0,00 - 0,00)
Fourchette	(-3,00 - 6,01)	(-11,00 - 1,00)
Valeur de <i>p</i>		0,047

<sup>a</sup> Sujets du groupe placebo permutés au traitement par REMICADE® à la semaine 24

On parlait d'*évolution objectivée par radiographie* pour décrire une variation défavorable de la cote vdH-S (par rapport à la valeur de départ) supérieure au plus faible changement décelable à la semaine 24. Le paramètre du plus faible changement décelable rend compte des variations plutôt que des erreurs de mesure. On a noté une évolution objectivée par radiographie chez une proportion plus significative de patients dans le groupe placebo (12,0 %) que dans le groupe REMICADE® (3,0 %;  $p = 0,017$ ). On a également constaté des différences significatives en faveur de REMICADE® entre les groupes de traitement au chapitre de l'évolution objectivée par radiographie, et plus particulièrement des cotes d'érosion (12,0 % des patients du groupe placebo vs 2,0 % des patients traités par REMICADE®;  $p = 0,006$ ) et du pincement de l'interligne articulaire (11,0 % vs 1,0 %;  $p = 0,003$ ).

Pour confirmer les bienfaits individuels visibles à la radiographie, on a analysé la variation de la cote vdH-S, mais aussi procédé à une évaluation radiographique dans un sous-ensemble de patients d'après le jugement clinique du radiologue plutôt que sur un système de notation détaillé.

Pour l'étude *IMPACT*, tous les signes radiographiques d'atteinte structurale ont été constatés à partir de clichés identiques des mains et des pieds des patients pris au début de l'étude et à la semaine 50. Bien qu'il n'y ait eu aucune évaluation radiographique à la fin de la période de contrôle par placebo, les données de l'étude *IMPACT* – c'est-à-dire la variation de la cote vdH-S modifiée totale – n'ont révélé aucune évolution objectivée par

radiographie entre le début de l'étude et la semaine 50 dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

### *Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle*

Chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, on a noté une amélioration de la capacité fonctionnelle objectivée par la cote *HAQ* (pourcentage médian d'amélioration de la cote *HAQ* entre le début de l'étude et les semaines 14 et 24 : 42,9 % pour les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> vs 0,0 % pour les patients du groupe placebo,  $p < 0,001$ ). La cote *HAQ* médiane au début du traitement se chiffrait à 1,1 dans chaque groupe de traitement. La réponse dénotée par cette cote a persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo ayant fait l'objet d'une permutation.

Le traitement par REMICADE<sup>®</sup> produit une réponse significative sur le plan clinique, comme en témoigne la cote *HAQ*. Au cours du volet contrôlé par placebo de l'étude (d'une durée de 24 semaines), 54,0 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont obtenu une réduction de la cote *HAQ*  $\geq 0,3$  point comparativement à 22 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Cette réponse a persisté jusqu'à la semaine 54. Parmi les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> qui ont bénéficié d'une telle réduction à la semaine 14, 74,1 % ont pu la maintenir jusqu'à la semaine 54. Plus de 90 % des patients qui avaient bénéficié de cette réduction aux semaines 14 et 24 ont pu maintenir leur réponse jusqu'à la semaine 54.

Lors de l'étude *IMPACT*, réalisée auprès de 104 patients atteints de rhumatisme psoriasique, plus de 84 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ayant obtenu une réduction de la cote *HAQ*  $\geq 0,3$  point au terme de la première année et ayant décidé de participer à la période de prolongation de un an ont pu maintenir leur réponse jusqu'à la semaine 98.

Chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, on a également noté une amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée à partir des composantes sommaires physique et mentale de la cote *SF-36* (variation médiane entre le début de l'étude et la semaine 14 : 8,7 et 2,1 pour les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> comparativement à 1,0 et à 0,5 pour les patients du groupe placebo). La cote médiane initiale attribuée à la composante sommaire physique était respectivement de 32,5 et de 29,8 chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> et chez les patients du groupe placebo; pour ce qui est de la cote médiane attribuée à la composante sommaire mentale, elle se chiffrait respectivement à 47,0 et à 49,7 dans le groupe REMICADE<sup>®</sup> et dans le groupe placebo. Ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo ayant fait l'objet d'une permutation.

## Maladie de Crohn évolutive

L'innocuité et l'efficacité de doses uniques et de doses multiples de REMICADE® ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, auprès d'adultes atteints d'une maladie de Crohn évolutive modérée à grave (indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI] 220 et 400). Les sujets qui prenaient des aminosalicylés, des corticostéroïdes ou des immunomodulateurs y étaient admissibles. Un sommaire de la méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets est présenté au tableau 16.

**Tableau 16 Méthodologie des études sur la maladie de Crohn évolutive et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
T16 <sup>18</sup>	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo comportant trois groupes de doses	Infliximab (une seule dose de 5, 10 ou 20 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse	108	37,7 ans (de 20 à 65 ans)	55 hommes (51 %) 53 femmes (49 %) 108 Blancs (100 %)
T21 <sup>19, 20</sup> (ACCENT I)	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Traitement d'induction : Infliximab à 5 mg/kg administré par voie intraveineuse au début de l'étude  Traitement d'entretien : Administration du placebo 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46  Administration d'infliximab à raison de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46  Administration d'infliximab à raison	573 aléatoirement répartis; 580 recrutés	37 ans (de 18 à 76 ans)	239 hommes (42 %) 334 femmes (58 %) 549 Blancs (96 %) 12 Noirs (2 %) 5 Asiatiques (1 %) 7 d'autres (1 %)

**Tableau 16 Méthodologie des études sur la maladie de Crohn évolutive et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
		de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis à raison de 10 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46			

Lors d'une étude portant sur l'emploi de doses uniques<sup>18</sup> chez 108 patients (T16), 16 % des patients recevant le placebo ont affiché une réponse clinique (se traduisant par une diminution de l'indice *CDAI* de 70 points ou plus) à la semaine 4, comparativement à 81 % des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> à raison de 5 mg/kg ( $p < 0,001$ ). Toujours à la semaine 4, 4 % des patients du groupe placebo et 48 % du groupe REMICADE<sup>®</sup> ont manifesté une rémission clinique ( $CDAI < 150$ ) (tableau 17).

**Tableau 17 Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique ou une rémission clinique 4 semaines après avoir reçu une seule perfusion intraveineuse**

Paramètres	Placebo	REMICADE <sup>®</sup> à 5 mg/kg	Valeur de $p^a$
Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique <sup>b</sup>	4/25 (16 %)	22/27 (81 %)	< 0,001
Nombre de patients ayant obtenu une rémission clinique <sup>c</sup>	1/25 (4 %)	13/27 (48 %)	< 0,01

*a* valeur bilatérale obtenue au moyen de la méthode exacte de Fisher  
*b* réduction de 70 points de l'indice *CDAI*  
*c* réduction de l'indice *CDAI* sous la barre des 150 points

Dans une étude comportant l'administration de doses multiples<sup>19, 20</sup> (*ACCENT I*), les 580 patients ont reçu d'abord 5 mg/kg (semaine 0). Ceux qui, selon l'évaluation de l'investigateur, avaient obtenu une réponse clinique (se traduisant par une diminution du *CDAI* d'au moins 25 % et d'au moins 70 points) à la semaine 2 ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes. Le premier recevait un placebo aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le deuxième recevait 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le troisième recevait 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines. Les principaux paramètres d'évaluation

de l'efficacité étaient la proportion de patients en rémission clinique ( $CDAI < 150$ ) à la semaine 30 du traitement ainsi que la durée de la réponse (c'est-à-dire le délai écoulé avant la disparition de la réponse) sur 54 semaines. On pouvait commencer à diminuer la dose de corticostéroïdes après 6 semaines. Les résultats obtenus pour les deux paramètres d'évaluation principaux et les paramètres d'évaluation secondaires sont résumés au tableau 18.

**Tableau 18 Résultats obtenus côté efficacité lors de l'étude T21 (ACCENT I) réalisée chez des patients atteints de maladie de Crohn évolutive : répondeurs répartis aléatoirement**

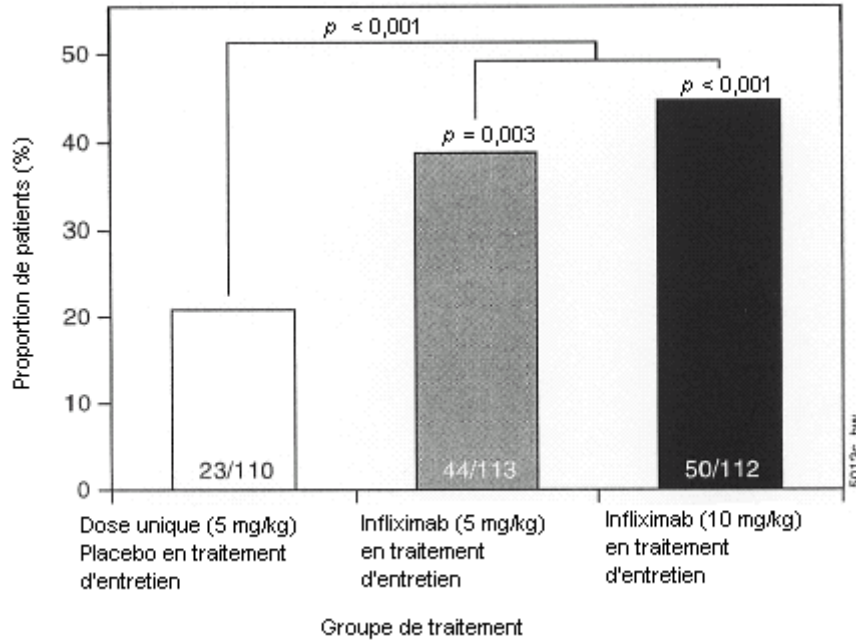
Paramètres	Placebo	Traitement d'entretien par REMICADE®		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Regroupés
Nombre de patients ayant obtenu une rémission clinique <sup>a</sup> à la semaine 30	23/110 (21 %)	44/113 (39 %) $p = 0,003$	50/112 (45 %) $p < 0,001$	94/225 (42%) $p < 0,001$
Délai médian écoulé avant la disparition de la réponse <sup>b</sup> sur 54 semaines	19	38 $p = 0,002$	> 54 $p < 0,001$	46 $p < 0,001$
Variation médiane de la cote obtenue au questionnaire <i>IBDQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 30	12	24 $p = 0,015$	30 $p = 0,001$	28 $p = 0,001$
Proportion de patients en rémission clinique <sup>a</sup> et ne recevant pas de corticostéroïdes à la semaine 30 (patients qui n'en recevaient pas au début de l'étude)	6/56 (11 %)	18/58 (31%) $p = 0,008$	21/57 (37 %) $p = 0,001$	39/115 (34 %) $p = 0,001$

<sup>a</sup> réduction de l'indice *CDAI* sous la barre des 150 points

<sup>b</sup> réduction de l'indice *CDAI* de plus de 25 % et de plus de 70 points

À la semaine 2, 58 % (335) des 573 patients aléatoirement répartis dans les groupes de l'étude affichaient une réponse clinique, d'après l'évaluation de l'investigateur. À la semaine 30, une proportion beaucoup plus élevée de patients recevant 5 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab en traitement d'entretien étaient en rémission clinique que celle des patients du groupe placebo (figure 3). Des résultats similaires ont été observés à la semaine 54. Par ailleurs, le délai écoulé avant la disparition de la réponse était significativement plus long chez les patients recevant l'infliximab en traitement d'entretien que chez ceux qui recevaient le placebo ( $p < 0,001$ ). En effet, le délai médian écoulé avant la disparition de la réponse s'est établi à 46 semaines pour les deux groupes combinés recevant l'infliximab en traitement d'entretien, contre 19 semaines pour le groupe placebo. Au total, 89 % (50/56) des patients recevant le traitement d'entretien à 5 mg/kg d'infliximab administré toutes les 8 semaines et dont la réponse clinique était disparue ont répondu à une perfusion d'infliximab à 10 mg/kg.

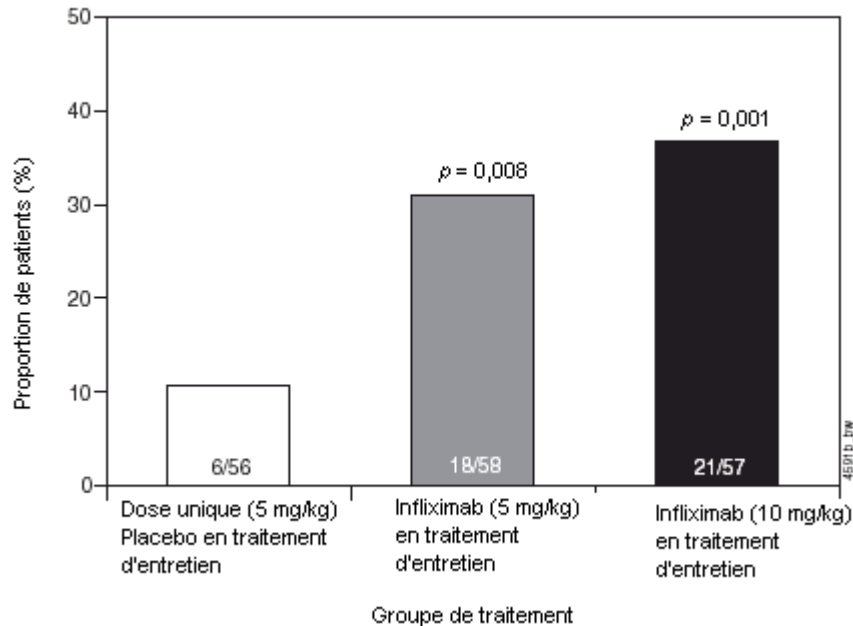
**Figure 3** Proportion de patients en rémission clinique ( $CDAI < 150$ ) à la semaine 30. Les patients visés sont ceux qui manifestaient une réponse clinique au moment de la répartition aléatoire.



L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé a été évaluée au moyen du questionnaire abrégé sur l'état de santé (le *SF-36*) et du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (*IBDQ*)<sup>25</sup>. À la semaine 30, l'amélioration médiane de la cote *IBDQ* était significativement plus élevée par rapport au début de l'étude dans les groupes recevant l'infliximab à raison de 5 mg/kg ( $p = 0,015$ ) ou de 10 mg/kg ( $p = 0,001$ ) en traitement d'entretien que dans le groupe recevant le placebo en traitement d'entretien. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54<sup>25</sup>.

On peut voir à la figure 4 que la proportion de patients sous corticothérapie au début de l'étude qui affichaient une rémission clinique et ne recevaient plus de corticostéroïdes à la semaine 30 a atteint 31 % dans le groupe recevant 5 mg/kg d'infliximab en traitement d'entretien et 37 % dans celui qui en recevait 10 mg/kg. Cette proportion était de 11 % chez les patients du groupe placebo ( $p = 0,008$  et  $p = 0,001$  pour les groupes recevant les doses d'entretien de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'infliximab, respectivement). À la semaine 22, la dose médiane de corticostéroïdes (qui était de 20 mg/jour au début de l'étude) avait été réduite à 10 mg par jour dans le groupe placebo. Cette dose quotidienne avait été abaissée à 0 mg dans les groupes recevant l'infliximab en traitement d'entretien, ce qui signifie qu'au moins 50 % de ces patients avaient été en mesure d'abandonner leur corticothérapie. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54.

**Figure 4** Proportion de patients en rémission clinique ( $CDAI < 150$ ) et ne prenant plus de corticostéroïdes à la semaine 30. Les patients visés sont ceux qui ont obtenu une réponse clinique au moment de la répartition aléatoire.



Dans un sous-groupe de patients atteints d'ulcérations de la muqueuse au début de l'étude et qui ont participé au volet endoscopique de l'étude, 10 des 32 patients des groupes recevant l'infliximab en traitement d'entretien ont présenté, à la semaine 10, une guérison de la muqueuse visible à l'endoscopie, contre aucun des 17 patients recevant le placebo en traitement d'entretien. À la semaine 54, parmi les 19 patients évalués, on a observé que la guérison s'était maintenue chez 7 patients dont la muqueuse était déjà guérie à la semaine 10.

## Maladie de Crohn avec fistulisation

### Caractéristiques démographiques des sujets et méthodologie

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de REMICADE® lors de deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo. Ces études, T20 et T26 (*ACCENT II*), ont été effectuées chez des patients atteints d'une maladie de Crohn avec fistulisation depuis au moins 3 mois<sup>22, 23</sup>. La prise concomitante de doses stables de corticostéroïdes, de 5-AAS, d'antibiotiques, de MTX, de 6-MP ou d'AZA était permise.

**Tableau 19 Caractéristiques démographiques des sujets et méthodologie**

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe
T20	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Doses de 5 mg/kg de REMICADE <sup>®</sup> , de 10 mg/kg de REMICADE <sup>®</sup> ou de placebo administrées par voie intraveineuse au début de l'étude, puis 2 et 6 semaines plus tard	94	37 ans (de 18 à 63 ans)	47 % d'hommes 53 % de femmes
ACCENT II	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Doses de 5 mg/kg de REMICADE <sup>®</sup> , administrées par voie intraveineuse au début de l'étude, puis 2 et 6 semaines plus tard, suivies de doses d'entretien de 5 mg/kg de REMICADE <sup>®</sup> ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46	306	39 ans (de 18 à 78 ans)	51 % d'hommes 49 % de femmes

Le tableau 19 résume les caractéristiques démographiques des patients ayant participé à ces études, ainsi que la méthodologie utilisée. Les patients pouvaient être recrutés dans l'étude *ACCENT II* s'ils présentaient des fistules rectovaginales, de même que des fistules entérocutanées productives (périanales ou abdominales). À la semaine 14 de l'étude *ACCENT II*, les patients dont les fistules avaient réagi favorablement au traitement (réduction d'au moins 50 % du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude) après 10 et 14 semaines de traitement ont été séparés des patients n'ayant pas obtenu ce type de réponse, puis ont été répartis aléatoirement en deux groupes de manière à recevoir un placebo ou une dose d'entretien de 5 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> dès ce moment-là, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

### Résultats de l'étude

Le tableau 20 présente les résultats obtenus lors de l'étude T20 pour ce qui est des paramètres d'évaluation principal et secondaire. Ajoutons que le délai médian nécessaire à l'apparition d'une réponse clinique et la durée médiane de la réponse enregistrés chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> ont été de 2 et de 12 semaines, respectivement.

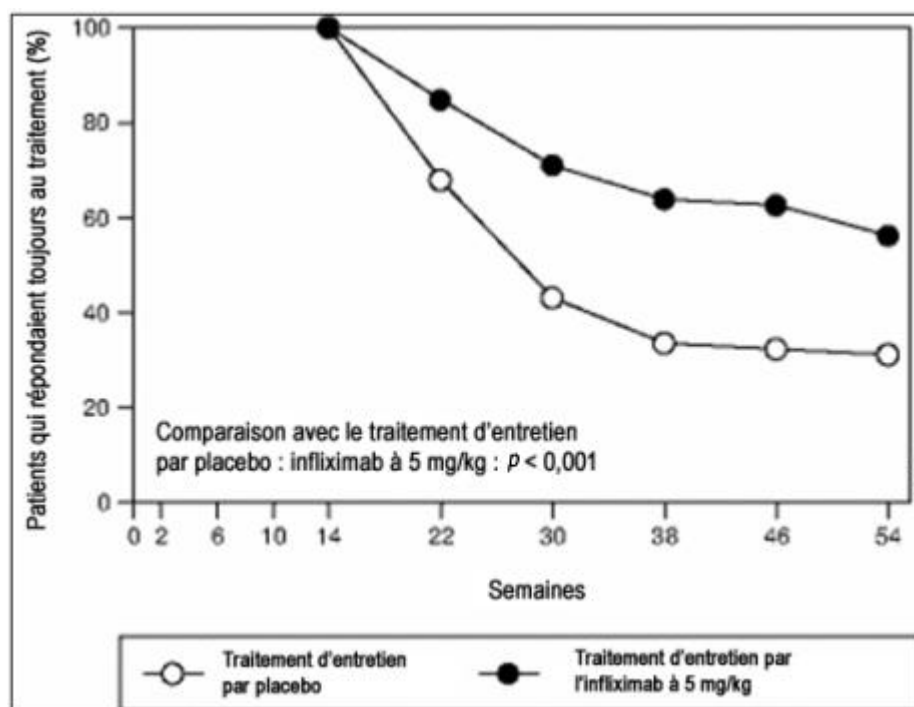
**Tableau 20 Résultats de l'étude T20 ayant porté sur la maladie de Crohn avec fistulisation<sup>a</sup>**

<b>Paramètre d'évaluation principal</b>	<b>Placebo</b>	<b>REMICADE<sup>®</sup></b>
Réduction, par rapport au début de l'étude, d'au moins 50 % du nombre de fistules productives pendant au moins 2 visites consécutives	8/31 (26 %)	<b>5 mg/kg</b> : 21/31 (68 %), $p = 0,002$ <b>10 mg/kg</b> : 18/32 (56 %), $p = 0,021$ <b>Regroupés</b> : 39/63 (62 %), $p = 0,002$
Paramètre d'évaluation secondaire Fermeture de toutes les fistules	4/31 (13 %)	<b>5 mg/kg</b> : 20/31 (65 %), $p < 0,001$ <b>10 mg/kg</b> : 13/32 (41 %), $p = 0,022$ <b>Regroupés</b> : 33/63 (52%), $p < 0,001$

<sup>a</sup> Toutes les valeurs de  $p$  ont été obtenues par comparaison avec le placebo.

Le principal paramètre d'évaluation de l'étude *ACCENT II* était le délai écoulé entre la répartition aléatoire des sujets et la disparition de la réponse des fistules au traitement chez les sujets qui présentaient une telle réponse à la semaine 14 du traitement. Au moment de la répartition aléatoire des sujets (semaine 14), les fistules de 69 % (195/282) d'entre eux répondaient au traitement. La durée de cette réponse a été significativement plus longue chez les sujets recevant un traitement d'entretien par REMICADE<sup>®</sup> que chez ceux qui avaient reçu le placebo ( $p < 0,001$ ; figure 5). La durée médiane de la réponse après la répartition aléatoire des sujets était supérieure à 40 semaines dans le groupe recevant un traitement d'entretien par REMICADE<sup>®</sup>, comparativement à 14 semaines chez les sujets ayant reçu le placebo. Les analyses des sous-groupes de sujets ayant obtenu une réponse au traitement à la semaine 54 de l'étude ont révélé que le traitement d'entretien par REMICADE<sup>®</sup> était significativement plus efficace que le traitement d'entretien par le placebo chez les sujets dont l'indice *CDAI* était égal ou supérieur à 150 au début de l'étude. Ces analyses portent également à croire que c'était le cas aussi chez les sujets recevant un traitement d'entretien par REMICADE<sup>®</sup> et dont l'indice *CDAI* était inférieur à 150. Toutefois, ces analyses n'ont porté que sur un faible nombre de sujets et les résultats obtenus n'étaient pas significatifs.

**Figure 5 Réaction favorable des fistules au traitement en fonction du temps**



**Tableau 21 Nombre de répondeurs ayant été répartis aléatoirement et dont les fistules ont par la suite cessé de répondre au traitement; répartition des patients en fonction des motifs de disparition de la réponse**

	Traitement d'entretien par placebo	Traitement d'entretien par REMICADE®
Répartition aléatoire	99	96
Patients dont les fistules ont cessé de réagir favorablement au traitement	61 (62 %)	40 (42 %)
Motifs de disparition de la réponse		
Réduction de moins de 50 %, sur 4 semaines ou plus, du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude	16 (16 %)	13 (14 %)
Changement de médicament	31 (31 %)	19 (20 %)
Intervention chirurgicale motivée par la maladie de Crohn	0 (0 %)	1 (1 %)
Passage à une dose plus élevée de REMICADE®	13 (13 %)	7 (7 %)

Abandon motivé par manque  
d'efficacité

1 (1 %)

0 (0 %)

Les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation secondaires de l'étude *ACCENT II* sont présentés au tableau 22.

**Tableau 22 Résultats de l'étude T26 (*ACCENT II*) sur la maladie de Crohn avec fistulisation<sup>a</sup>**

Paramètres secondaires	Traitement d'entretien par placebo	Traitement d'entretien par REMICADE <sup>®</sup>
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 30	26/98 (27 %)	46/96 (48 %), $p = 0,002$
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 54	19/98 (19 %)	33/91 (36 %), $p = 0,009$
Durée médiane de la fermeture des fistules	23 semaines	40 semaines, $p < 0,001$
Nombre de patients présentant de nouvelles fistules	19/99 (19 %)	14/96 (15 %), $p = 0,391$
Nombre de patients dont toutes les fistules étaient refermées de la semaine 22 à la semaine 54	16/99 (16 %)	23/96 (24 %), $p = 0,174$
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 30 d'après l'indice <i>CDAI</i> <sup>b</sup>	9/31 (29 %)	17/33 (52 %), $p = 0,067$
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 54 d'après l'indice <i>CDAI</i> <sup>b</sup>	2/31 (7 %)	12/33 (36 %), $p = 0,004$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 30 d'après l'indice <i>CDAI</i> et qui n'étaient pas en rémission au début de l'étude <sup>b</sup>	11/57 (19 %)	24/57 (42 %), $p = 0,008$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 54 d'après l'indice <i>CDAI</i> et qui n'étaient pas en rémission au début de l'étude <sup>b</sup>	6/57 (11 %)	17/57 (30 %), $p = 0,010$
Nombre de patients en rémission à la semaine 30 d'après l'indice <i>CDAI</i> et qui étaient en rémission au début de l'étude <sup>b</sup>	18/40 (45 %)	26/39 (67 %), $p = 0,053$
Nombre de patients en rémission à la semaine 54 d'après l'indice <i>CDAI</i> et qui étaient en rémission au début de l'étude <sup>b</sup>	15/40 (38 %)	21/39 (54 %), $p = 0,145$
Amélioration médiane obtenue au questionnaire <i>IBDQ</i> à la semaine 30 par rapport au début de l'étude <sup>c</sup>	4	14, $p = 0,002$

**Tableau 22 Résultats de l'étude T26 (ACCENT II) sur la maladie de Crohn avec fistulisation<sup>a</sup>**

Paramètres secondaires	Traitement d'entretien par placebo	Traitement d'entretien par REMICADE <sup>®</sup>
Amélioration médiane obtenue au questionnaire <i>IBDQ</i> à la semaine 54 par rapport au début de l'étude <sup>c</sup>	5	10, $p = 0,029$
Nombre moyen d'hospitalisations par patient	0,31	0,11, $p = 0,021$
Nombre moyen d'interventions chirurgicales et d'actes médicaux par patient	1,26	0,65, $p = 0,111$

<sup>a</sup>Toutes les valeurs de  $p$  ont été obtenues par comparaison avec le placebo.

<sup>b</sup>Pour ce qui est de l'indice *CDAI*, on a jugé qu'il y avait réponse lorsqu'on constatait une réduction de cet indice d'au moins 25 % et d'au moins 70 points chez les patients dont l'indice était égal ou supérieur à 220 au début de l'étude. On considérait qu'il y avait rémission lorsque cet indice passait sous la barre des 150 points. La fourchette de l'indice *CDAI* s'étend de 0 à plus de 750.

<sup>c</sup>Les résultats au questionnaire *IBDQ* peuvent aller de 32 à 224. Lors de l'étude *ACCENT II*, aucune valeur minimale n'était fixée pour que l'on juge importante une amélioration des résultats au questionnaire *IBDQ*.

Lors de l'étude *ACCENT II*, les patients qui ont d'abord bien répondu au traitement, mais dont les fistules ont cessé de répondre, pouvaient passer à un traitement par REMICADE<sup>®</sup> administré à raison de 5 mg/kg s'ils recevaient le placebo et à une dose de REMICADE<sup>®</sup> plus élevée (10 mg/kg) s'ils recevaient déjà REMICADE<sup>®</sup>. Le passage à une dose plus élevée a eu tendance à ranimer la réponse des fistules.

La diminution de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes a été plus marquée chez les patients recevant un traitement d'entretien par REMICADE<sup>®</sup> que chez les patients qui recevaient le placebo, et ce, à tous les intervalles de mesure.

Au cours de l'étude *ACCENT II*, on n'a noté aucune différence entre les groupes recevant un traitement d'entretien pour ce qui est de la proportion de patients chez lesquels on a diagnostiqué de nouveaux abcès consécutifs aux fistules. La proctalgie, un événement indésirable, a été signalée plus fréquemment chez les sujets recevant le traitement d'entretien par REMICADE<sup>®</sup> que chez ceux recevant le placebo.

### **Poussées évolutives de la maladie de Crohn chez les enfants**

L'innocuité et l'efficacité de REMICADE<sup>®</sup> ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II (T23), comportant une répartition aléatoire et l'administration d'une dose unique à 21 enfants de 11 à 17 ans (âge médian : 15,0 ans) connaissant des poussées évolutives de la maladie de Crohn (valeur médiane de l'indice pédiatrique d'activité de la maladie de Crohn [*PCDAI*] : 43) malgré l'emploi de corticostéroïdes ou

d'immunomodulateurs (57 % des sujets recevaient de la 6-MP ou de l'AZA, et 14 %, du MTX; par ailleurs, 91 % de l'effectif total recevait des corticostéroïdes au début de l'étude). Sur les 21 enfants recrutés pour l'étude T23, 8 ont participé à la phase de prolongation. L'innocuité et l'efficacité de REMICADE® ont également été évaluées lors d'une étude ouverte et multicentrique de phase III (REACH), comportant une répartition aléatoire et l'administration de doses multiples à 112 enfants de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn (valeur médiane du PCDAI : 40) dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante. Pour cette étude, tous les sujets devaient prendre une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX (35 % de l'effectif recevait également des corticostéroïdes au début de l'étude).

Le tableau 23 résume les caractéristiques démographiques des patients et la méthodologie utilisée pour l'étude REACH.

**Tableau 23 Méthodologie des études réalisées chez des enfants connaissant des poussées évolutives de la maladie de Crohn et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)	
T55	Phase I Étude ouverte, administration d'une seule dose	Perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg d'infliximab	6	9,5 ans (9,0-11,0)	4 (66,7 %)	filles
					2 (33,3 %)	garçons
					6 (100,0 %)	Blancs
					0 (0,0 %)	Noir
					0 (0,0 %)	Asiatique
0 (0,0 %)	autre					
T23	Phase I/II Étude avec répartition aléatoire et administration d'une dose unique inconnue, suivie d'une phase de prolongation ouverte (traitement itératif)	Perfusion intraveineuse unique de 1, 5 ou 10 mg/kg d'infliximab  Prolongation avec traitement itératif : jusqu'à 8 perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab en 48 semaines	21  8/21	14,6 ans (11,0-17,0)	6 (28,6 %)	filles
					15 (71,4 %)	garçons
					19 (90,5 %)	Blancs
					2 (9,5 %)	Noirs
					0 (0,0 %)	Asiatique
0 (0,0 %)	autre					
T47	Phase III Étude ouverte avec répartition aléatoire comportant un traitement d'induction et un traitement d'entretien	Perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour tous les patients aux semaines 0, 2 et 6  En présence d'une réponse clinique à la semaine 10 : répartition aléatoire pour le traitement d'entretien	112  103/112	13,3 ans (6,0-17,0)	46 (41,1 %)	filles
					66 (58,9 %)	garçons
					94 (83,9 %)	Blancs
					15 (13,4 %)	Noirs
					1 (0,9 %)	Asiatique
2 (1,8 %)	autres					

**Tableau 23 Méthodologie des études réalisées chez des enfants connaissant des poussées évolutives de la maladie de Crohn et caractéristiques démographiques des sujets y ayant participé**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
		(perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines)			

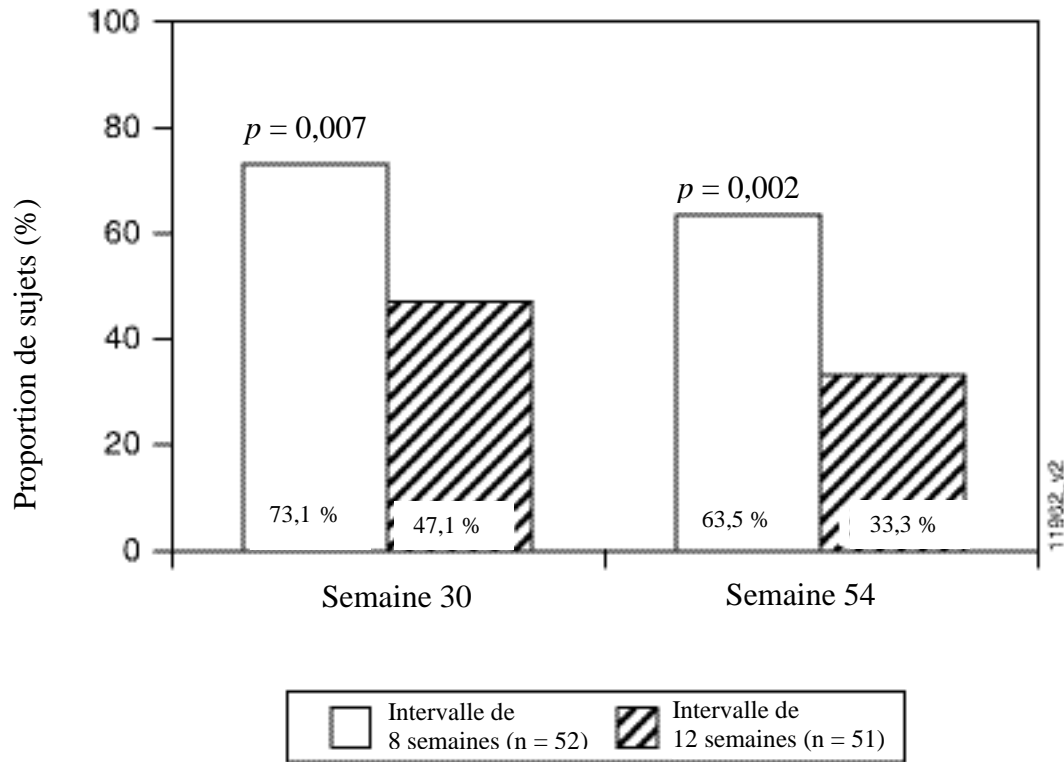
Lors de l'étude de phase II (T23) comportant l'administration d'une dose unique à 21 enfants, tous les patients ont obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du *CDAI* ou d'au moins 10 points du *PCDAI*) à un moment ou à un autre des 20 semaines suivant le traitement par REMICADE<sup>®</sup>. On a constaté une rémission clinique, c'est-à-dire l'obtention d'une cote inférieure à 150 points au *CDAI* modifié ou d'un *PCDAI* inférieur à 10 points, chez 10 patients (47,6 %; 16,7 % dans le groupe affecté à la dose de 1 mg/kg, 57,1 % dans le groupe traité par 5 mg/kg et 62,5 % dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup>). Dans les 7 cas où la maladie s'accompagnait de fistulisation, on a observé une fermeture des fistules lors d'au moins une visite d'évaluation.

Au cours de l'étude de phase III (*REACH*) comportant l'administration de doses multiples, 112 patients ont reçu 5 mg/kg REMICADE<sup>®</sup> aux semaines 0, 2 et 6. Lorsque l'investigateur estimait qu'il y avait réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 15 points du *PCDAI* – par rapport à la valeur initiale – et l'obtention d'un *PCDAI* total  $\leq 30$  points) à la semaine 10 (n = 103), les sujets faisaient l'objet d'une répartition aléatoire pour recevoir une perfusion d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines. Si la réponse disparaissait au cours du traitement d'entretien, il était permis d'administrer une dose plus élevée (10 mg/kg) ou de raccourcir l'intervalle d'administration (8 semaines).

À la semaine 10 de l'étude *REACH*, 88,4 % (99/112) des enfants ont connu une réponse clinique, alors que ce taux était de 66,7 % (128/192) chez les adultes (*ACCENT I*). De la même façon, à la semaine 10, 58,9 % (66/112) des enfants ont connu une rémission clinique – définie comme l'obtention d'un *PCDAI*  $\leq 10$  points –, alors que ce taux était de 39,1 % (75/192) chez les adultes (*ACCENT I*).

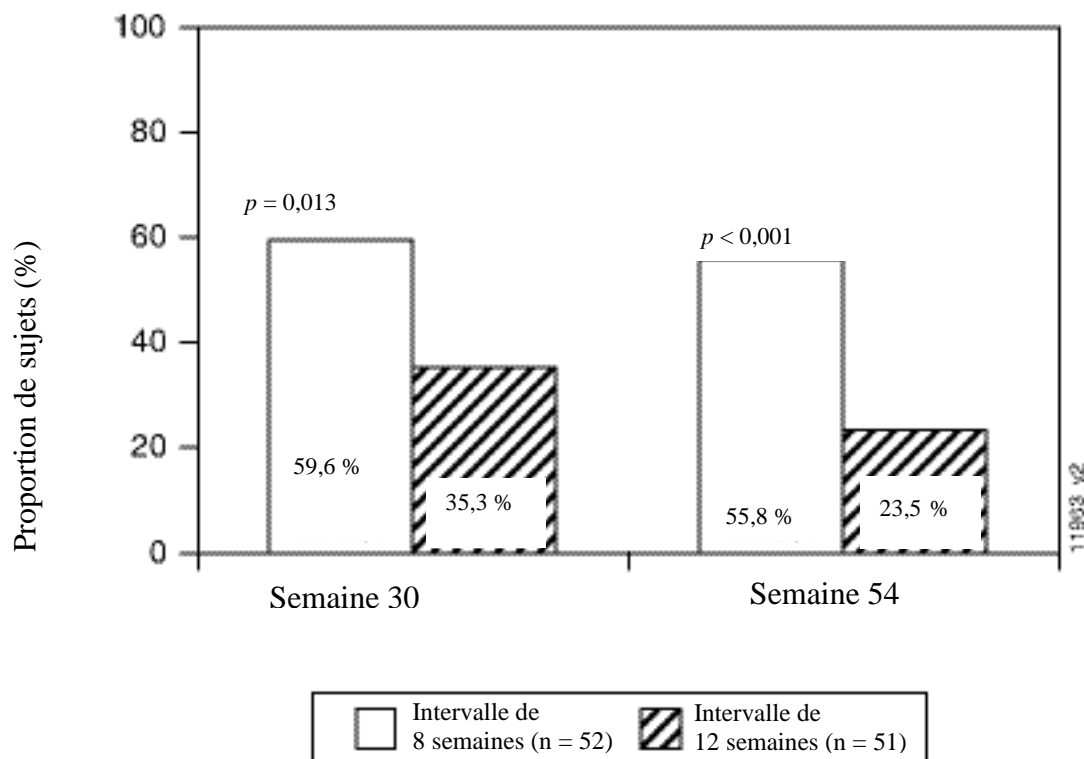
La proportion de patients ayant connu une réponse clinique a été établie pour les deux groupes de traitement d'entretien lors des semaines 30 et 54 de l'étude *REACH* (figure 6). À la semaine 30, cette proportion était significativement plus élevée lorsque l'intervalle d'administration était de 8 semaines (73,1 %, 38/52) que lorsqu'il était de 12 semaines (47,1 %, 24/51;  $p = 0,007$ ). À la semaine 54, elle était également significativement plus

élevée lorsque l'intervalle d'administration était de 8 semaines (63,5 %, 33/52) que lorsqu'il était de 12 semaines (33,3 %, 17/51;  $p = 0,002$ ).



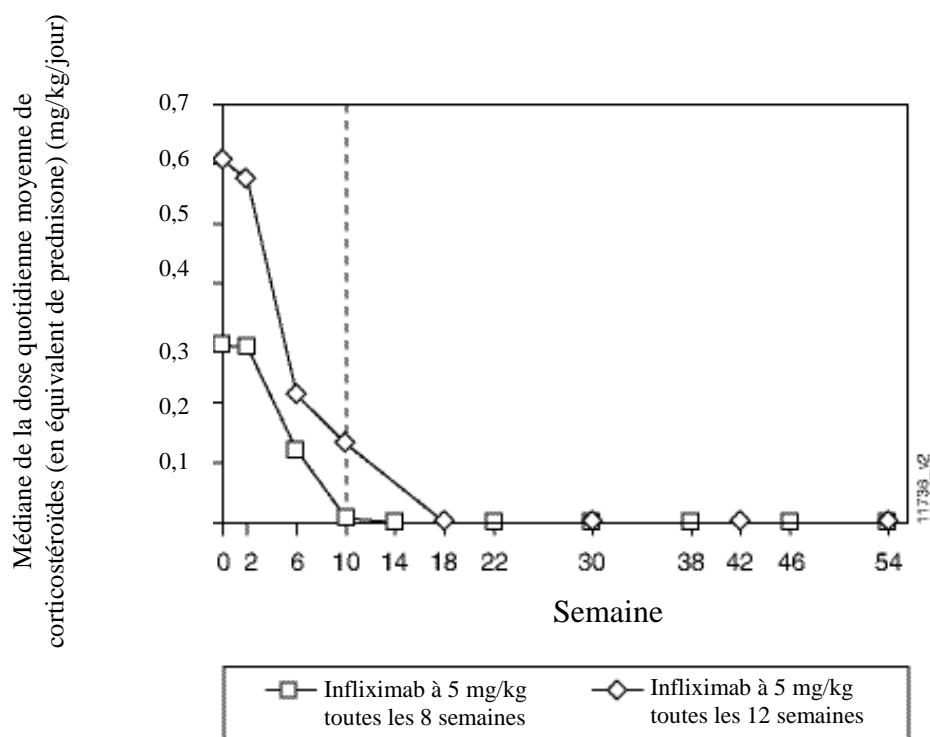
**Figure 6**  
**Réponse clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg de REMICADE® toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines**

À la semaine 30 de l'étude *REACH*, la proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée lorsque l'intervalle d'administration du traitement d'entretien était de 8 semaines (59,6 %, 31/52) que lorsqu'il était de 12 semaines (35,3 %, 18/51;  $p = 0,013$ ). À la semaine 54, cette proportion était également significativement plus élevée lorsque l'intervalle d'administration était de 8 semaines (55,8 %, 29/52) que lorsqu'il était de 12 semaines (23,5 %, 12/51;  $p < 0,001$ ) (figure 7).



**Figure 7**  
**Rémission clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg de REMICADE® toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines**

Chez les patients ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire lors de l'étude *REACH*, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes aux semaines 10, 30 et 54 était significativement inférieure à la dose prise au début de l'étude. Au total, 45,8 % et 33,3 % des patients en rémission à la semaine 30 ont pu mettre fin à leur corticothérapie (selon qu'ils recevaient leurs perfusions d'entretien toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines). Par ailleurs, 45,8 % et 16,7 % des patients en rémission à la semaine 54 ont pu mettre fin à leur corticothérapie (selon qu'ils recevaient leurs perfusions toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines). Dans les deux groupes, la dose moyenne de corticostéroïdes avait tellement diminué que la moitié des patients avaient pu mettre fin à leur corticothérapie au moment de la première visite prévue durant le traitement d'entretien (à la semaine 14 dans le cas de l'administration toutes les 8 semaines et à la semaine 18 dans le cas de l'administration toutes les 12 semaines [figure 8]).



**Figure 8**

**Sommaire de la dose quotidienne médiane de corticostéroïdes (en équivalent de prednisonne) (mg/kg/jour) jusqu'à la semaine 54, chez les sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude**

Le tableau 24 présente les résultats obtenus pour les paramètres principal et secondaires de l'étude *REACH*.

**Tableau 24 Résultats de l'étude T47 (REACH), réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn (pour tous les sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire)**

Paramètres principal et secondaires	REMICADE®		
	Intervalle de 8 semaines	Intervalle de 12 semaines	Données regroupées
Nombre de sujets ayant connu une réponse clinique <sup>a</sup>			
Semaine 10 ( <b>paramètre principal</b> )			99/112 (88,4 %)°
Semaine 30	38/52 (73,1 %)	24/51 (47,1 %), $p = 0,007^b$	62/103 (60,2 %)
Semaine 54	33/52 (63,5 %)	17/51 (33,3 %), $p = 0,002^b$	50/103 (48,5 %)
Nombre de sujets ayant connu une rémission clinique <sup>c</sup>			
Semaine 10			66/112 (58,9 %)°

**Tableau 24 Résultats de l'étude T47 (REACH), réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn (pour tous les sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire)**

Paramètres principal et secondaires	REMICADE®		
	Intervalle de 8 semaines	Intervalle de 12 semaines	Données regroupées
Semaine 30	31/52 (59,6 %)	18/51 (35,3 %), $p = 0,013^b$	49/103 (47,6 %)
Semaine 54	29/52 (55,8 %)	12/51 (23,5 %), $p < 0,001^b$	41/103 (39,8 %)
Nombre de sujets en rémission clinique <sup>c</sup> et ne prenant plus de corticostéroïdes			
Semaine 30	11/24 (45,8 %)	4/12 (33,3 %), $p = 0,473^b$	15/36 (41,7 %)
Semaine 54	11/24 (45,8 %)	2/12 (16,7 %), $p = 0,086^b$	13/36 (36,1 %)
Diminution moyenne de la dose quotidienne de corticostéroïdes (en équiv. de prednisone) (mg/kg/jour) par rapport à la dose initiale			
Semaine 10	-	-	0,3, $p < 0,001^d$
Semaine 30	-0,3	-0,5, $p = 0,449^b$	0,4, $p < 0,001^d$
Semaine 54	-0,3	-0,5, $p = 0,434^b$	0,4, $p = 0,001^d$
Amélioration moyenne par rapport au résultat initial obtenu au questionnaire IMPACT III			
Semaine 10	-	-	23,9, $p < 0,001^d$
Semaine 30	-	-	21,1, $p < 0,001^d$
Semaine 54	-	-	24,3, $p < 0,001^d$
Amélioration moyenne de la cote z par rapport à la valeur initiale			
Semaine 30	-	-	0,3, $p < 0,001^d$
Semaine 54	-	-	0,5, $p < 0,001^d$
Nombre de sujets dont la cote z s'est améliorée d'au moins 0,5 E.-T.			
Semaine 30	8/23 (34,8 %)	2/15 (13,3 %)	10/38 (26,3 %)
Semaine 54	10/23 (43,5 %)	3/15 (20,0 %)	13/38 (34,2 %)
Nombre de sujets dont la cote z s'est améliorée d'au moins 1,0 E.-T.			
Semaine 30	1/23 (4,3 %)	0/15 (0 %)	1/38 (2,6 %)
Semaine 54	3/23 (13,0 %)	1/15 (6,7 %)	4/38 (10,5 %)

<sup>a</sup> Définition de la réponse clinique : Diminution d'au moins 15 points du PCDAI par rapport à la valeur initiale et cote totale ne dépassant pas 30 points.

<sup>b</sup> Les valeurs de  $p$  ont été calculées à l'aide d'un test du chi carré et visent à comparer les résultats obtenus pour les deux intervalles d'administration (8 et 12 semaines).

**Tableau 24 Résultats de l'étude T47 (REACH), réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn (pour tous les sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire)**

Paramètres principal et secondaires	REMICADE®		
	Intervalle de 8 semaines	Intervalle de 12 semaines	Données regroupées
<sup>c</sup> Définition de la rémission clinique : Obtention d'un <i>PCDAI</i> ≤ 10 points.			
<sup>d</sup> Les valeurs de <i>p</i> visent à comparer les mesures initiales aux mesures subséquentes et ont été calculées à l'aide d'un test de <i>t</i> pour échantillons appariés.			
<sup>e</sup> Pour tous les sujets traités.			

La fréquence d'infections à la semaine 10 et à la semaine 54 s'est révélée plus élevée (en valeur absolue) lorsque l'intervalle d'administration était de 8 semaines que lorsqu'il était de 12 semaines; toutefois, la fréquence d'infections graves était similaire dans les deux groupes.

On a évalué dans quelle mesure les patients étaient indisposés par leur maladie intestinale au moyen du questionnaire *IMPACT III* (dont la cote peut varier entre 35 et 175 et qui a été expressément conçu et validé pour être utilisé chez les enfants atteints d'une maladie intestinale inflammatoire) dans un sous-groupe d'enfants nord-américains. On a observé une amélioration significative de la cote *IMPACT III*, par rapport à la valeur initiale, à la semaine 10 (23,9 pour les sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire et 22,9 pour les sujets traités,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'aux semaines 30 et 54 (21,1 et 24,3 respectivement pour tous les sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire;  $p < 0,001$  pour tous les intervalles de mesure) chez les patients traités par REMICADE®.

La cote *z* calculée pour la taille permet de mesurer jusqu'à quel point la taille des enfants traités diffère de la taille standard dans une population du même sexe et du même âge. À la semaine 54, parmi les enfants ayant un retard de maturité osseuse et qui ont été traités par 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines ( $n = 23$  au début de l'étude), 43,5 % avaient vu leur cote *z* s'améliorer d'au moins 0,5 écart-type, et 13,0 % ont connu une amélioration d'au moins un écart-type (par rapport à la population de référence).

### Psoriasis en plaques

L'efficacité et l'innocuité de REMICADE® ont été évaluées dans le cadre de deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques chronique et stable; les patients avaient des lésions psoriasiques sur ≥ 10 % de leur surface corporelle, présentaient une cote PASI minimale de 12 et étaient de bons candidats au traitement antipsoriasique général ou à la photothérapie. En présence de psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique, les patients étaient exclus de l'étude. Le recours à tout autre traitement antipsoriasique était interdit durant l'étude; l'application de corticostéroïdes topiques de faible activité sur le visage et dans la région

inguinale était toutefois permise après la semaine 10. Les données démographiques des effectifs des deux études sont résumées au tableau 25.

**Tableau 25 Résumé des données démographiques initiales; sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire pour les études EXPRESS et EXPRESS II**

	<i>EXPRESS</i>	<i>EXPRESS II</i>
Sujets aléatoirement répartis	378	835
<b>Sexe</b>		
n	378	835
Hommes	268 (70,9 %)	554 (66,3 %)
Femmes	110 (29,1 %)	281 (33,7 %)
<b>Race</b>		
n	378	835
Blancs	369 (97,6 %)	773 (92,6 %)
Noirs	2 (0,5 %)	19 (2,3 %)
Asiatiques	4 (1,1 %)	23 (2,8 %)
Autres	3 (0,8 %)	20 (2,4 %)
<b>Âge (ans)</b>		
n	378	835
Moyenne $\pm$ É.-T.	42,8 $\pm$ 11,9	44,0 $\pm$ 12,7
Médiane	42,0	44,0
Plage interquartile	(34,0 - 51,0)	(34,0 - 53,0)
Fourchette	(19,0 - 76,0)	(18,0 - 80,0)
<b>Poids (kg)</b>		
n	375	835
Moyenne $\pm$ É.-T.	86,6 $\pm$ 19,8	91,9 $\pm$ 22,8
Médiane	86,0	88,9
Plage interquartile	(73,2 - 96,5)	(76,0 - 104,0)
Fourchette	(43,0 - 162,3)	(44,3 - 184,2)
<b>Taille (cm)</b>		
n	377	835
Moyenne $\pm$ É.-T.	172,6 $\pm$ 10,0	171,8 $\pm$ 9,8
Médiane	173,0	172,0
Plage interquartile	(166,0 - 180,0)	(165,0 - 179,0)
Fourchette	(145,0 - 194,0)	(137,0 - 200,0)

L'étude *EXPRESS* portait sur 378 patients qui ont reçu un placebo ou REMICADE<sup>®</sup> en perfusions de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 (traitement d'induction), puis en traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22. Au bout de 24 semaines, le groupe placebo était permuté au traitement d'induction par REMICADE<sup>®</sup> (doses de 5 mg/kg), puis recevait le médicament en traitement d'entretien toutes les 8 semaines (groupe placebo/REMICADE<sup>®</sup>) jusqu'à la semaine 46. Les patients initialement affectés par répartition aléatoire au groupe REMICADE<sup>®</sup> ont continué à recevoir des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

L'étude *EXPRESS II* portait sur 835 patients qui ont reçu un placebo ou REMICADE<sup>®</sup> en perfusions de 3 ou de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 (traitement d'induction). Au bout de 14 semaines, les patients des deux groupes REMICADE<sup>®</sup> ont fait l'objet d'une répartition aléatoire visant à les affecter à un traitement d'entretien périodique (toutes les 8 semaines) ou à un traitement au besoin jusqu'à la semaine 46. À la semaine 16, le groupe placebo était permuté au traitement d'induction par REMICADE<sup>®</sup> (doses de 5 mg/kg), puis recevait le médicament en traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Le principal paramètre d'évaluation étudié était la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 75 % de l'indice d'activité et de gravité du psoriasis (cote PASI 75) à la semaine 10. Le PASI est un indice composite qui tient compte de la fraction de surface corporelle couverte de lésions psoriasiques ainsi que de la nature et de la gravité des changements observés dans les régions visées (induration, érythème et desquamation).

L'étude *EXPRESS* a également permis d'évaluer d'autres paramètres : proportion de patients dont les lésions étaient « résorbées » ou « minimales » d'après la *Static Physician's Global Assessment* (sPGA) et proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 90 % de l'indice PASI par rapport à la valeur initiale. La sPGA est une échelle en 6 points, allant de 5 (grave) à 0 (résorbée); elle dénote l'évaluation globale par le médecin de la gravité du psoriasis et tient particulièrement compte de l'induration, de l'érythème et de la desquamation. On estime qu'il y a réussite du traitement en présence de lésions résorbées ou minimales : on ne note aucune surélévation ou on observe une surélévation minimale de la plaque, voire un érythème rougeâtre à peine visible et l'absence de squames ou la présence limitée de fines squames sur < 5 % de la plaque.

L'étude *EXPRESS II* a permis d'évaluer la proportion de patients dont les lésions étaient résorbées ou nettement atténuées d'après les critères de la *Relative Physician's Global Assessment* (rPGA) et la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 90 % de l'indice PASI par rapport à la valeur initiale. La rPGA est une échelle en 6 points, allant de 6 (à son paroxysme) à 1 (résorbée); les cotes sont attribuées en fonction de la situation de départ. On a attribué une cote à l'ensemble des lésions en tenant compte de la surface corporelle couverte ainsi que de l'induration, de la desquamation et de l'érythème

globaux. On estime qu'il y a réussite du traitement en présence de lésions résorbées ou nettement atténuées : on observe une pigmentation résiduelle (anneau de Woronoff peut-être visible), voire une amélioration marquée (texture quasi normale de la peau; présence possible d'un certain degré d'érythème).

Dans les groupes qui ont participé aux deux études, les patients avaient une cote PASI initiale médiane variant entre 17 et 22. Dans l'étude *EXPRESS*, le classement des patients en fonction de la sPGA était le suivant : lésions modérées chez 52 %, lésions marquées chez 36 % et lésions graves chez 2 %. Tous groupes de traitement confondus, le pourcentage de patients ayant déjà reçu un traitement antipsoriasique systémique s'établissait à 71 % dans l'étude *EXPRESS* et à 55 % dans l'étude *EXPRESS II*; de 65 à 71 % des sujets de l'étude *EXPRESS* et de 50 à 55 % des sujets de l'étude *EXPRESS II* avaient subi une irradiation aux rayons UVB.

À la semaine 10 des deux études, la cote PASI 75 a été obtenue par plus de patients affectés au traitement par REMICADE<sup>®</sup> à 3 mg/kg ou à 5 mg/kg que de patients du groupe placebo (tableaux 26 et 27). À la semaine 6 de l'étude *EXPRESS II*, 78 % et 48 % des patients traités par 3 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> ont obtenu une cote PASI 50 ou une cote PASI 75; si l'on regroupe les résultats des deux études, de 88 à 90 % et de 56 à 62 % respectivement des patients traités par 5 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> ont obtenu une cote PASI 50 ou une cote PASI 75. À la semaine 10, les composantes individuelles de la cote PASI (induration, érythème et desquamation) contribuaient de façon comparable à l'amélioration globale de la cote à la suite du traitement. En outre, chez la plupart des patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, les lésions ont pu être qualifiées de minimales ou résorbées (selon la sPGA) ou de nettement atténuées ou résorbées (selon la rPGA), par comparaison aux résultats obtenus avec le placebo.

À la semaine 10 des deux études, on notait une nette amélioration par rapport à la situation initiale chez les patients traités par REMICADE<sup>®</sup>, en comparaison avec les patients du groupe placebo, aux chapitres de l'indice dermatologique de la qualité de vie (*Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) et du questionnaire sur l'état de santé général *SF-36*.

<b>Tableau 26 Cotes PASI et sPGA<sup>b</sup> aux semaines 10, 24 et 50 (EXPRESS)</b>		
	Placebo (n = 77)	REMICADE <sup>®</sup> à 5 mg/kg (n = 301)
Semaine 10	77	301
PASI 90	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)
PASI 75	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
PASI 50	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Semaine 24	77	276
PASI 90	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)
PASI 75	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
PASI 50	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Semaine 50	S.O.	281
PASI 90	S.O.	127 (45,2 %)
PASI 75	S.O.	170 (60,5 %)
PASI 50	S.O.	193 (68,7 %)
sPGA : lésions minimales ou résorbées		
Semaine 10	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>a</sup>
Semaine 24	2 (2,6 %)	203 (73,6 %)
Semaine 50	S.O.	149 (53,0 %)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  par comparaison au placebo  
<sup>b</sup> *Static Physician's Global Assessment*  
S.O. = sans objet; remarque : il n'existe aucune donnée pour le groupe placebo, vu la permutation au traitement par REMICADE<sup>®</sup> avant la semaine 50.

<b>Tableau 27 Cotes PASI et rPGA<sup>b</sup> à la semaine 10 (EXPRESS II)</b>			
	Placebo	Infliximab à 3 mg/kg	Infliximab à 5 mg/kg
	(n = 208)	(n = 313)	(n = 314)
Semaine 10			
PASI 50	17 (8,2 %)	270 (86,3 %)	291 (92,7 %)
PASI 75	4 (1,9 %)	220 (70,3 %) <sup>a</sup>	237 (75,5 %) <sup>a</sup>
PASI 90	1 (0,5 %)	116 (37,1 %)	142 (45,2 %)
rPGA : lésions nettement atténuées ou résorbées			
Semaine 10	2 (1,0 %)	217 (69,8 %) <sup>a</sup>	234 (76,0 %) <sup>a</sup>
<sup>a</sup> $p < 0,001$ par comparaison au placebo			
<sup>b</sup> <i>Relative Physician's Global Assessment</i>			

Aux semaines 24 et 50 de l'étude *EXPRESS*, 82 % et 61 % des patients respectivement ont obtenu une cote PASI 75. À la semaine 50, 45 % ont obtenu une cote PASI 90. Chez les répondeurs ayant obtenu une cote PASI 75 à la semaine 10, 89 % ont maintenu cette cote et 65 % ont obtenu une cote PASI 90 à la semaine 24. À la semaine 50, 65 % des répondeurs ont obtenu une cote PASI 75, et 50 %, une cote PASI 90.

Lors de l'étude *EXPRESS*, l'indice de gravité du psoriasis unguéal (*Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]*) a permis d'évaluer 4 composantes de l'atteinte de la matrice de l'ongle et 4 composantes de l'atteinte du lit de l'ongle au moyen d'une échelle de cotes allant de 0 à 8, la gravité de l'atteinte augmentant avec le chiffre. La cote NAPSI médiane initiale se chiffrait à 4. L'amélioration maximale chez les patients traités par *REMICADE*<sup>®</sup> s'est produite à la semaine 24 : on notait une amélioration médiane de 2 points, alors qu'elle était équivalente à 0 dans le groupe placebo. À la semaine 50, l'amélioration médiane de 2 points de la cote NAPSI avait persisté dans le groupe traité à l'infliximab.

Dans le cadre de l'étude *EXPRESS II*, parmi les 4 schémas thérapeutiques d'entretien évalués, la réponse la plus durable s'est manifestée dans le groupe ayant reçu 5 mg/kg de *REMICADE*<sup>®</sup> toutes les 8 semaines. Aux semaines 26 et 50, 78 % et 55 % respectivement des patients ont obtenu une cote PASI 75. Aux mêmes intervalles, 56 % et 34 % respectivement des patients ont obtenu une cote PASI 90. Parmi les répondeurs traités au moyen de 5 mg/kg de *REMICADE*<sup>®</sup> toutes les 8 semaines qui avaient obtenu une cote PASI 75 à la semaine 10, 83 % ont maintenu cette cote et 61 % ont atteint une cote PASI 90 à la semaine 26. Pour les mêmes cotes à la semaine 50, les proportions de patients étaient respectivement de 60 % et de 40 %.

La durée médiane de persistance de la cote PASI 75 chez les répondeurs après le traitement d'induction dans les groupes ayant reçu un traitement d'entretien au besoin variait entre 12 et 16 semaines.

Les données des études *EXPRESS* et *EXPRESS II* ont fait l'objet d'une analyse *a posteriori* visant à déterminer le nombre de patients ayant manifesté une réponse clinique importante, donc ayant maintenu une amélioration  $\geq 90$  % de la cote PASI lors de visites consécutives pendant au moins 24 semaines. Respectivement 36 % et 31 % des sujets des études *EXPRESS* et *EXPRESS II* ayant reçu 5 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> toutes les 8 semaines en traitement d'entretien ont manifesté une réponse clinique importante.

On a évalué dans le cadre de l'étude *EXPRESS II* la réponse thérapeutique des patients des groupes traités au besoin qui avaient été jugés répondeurs à la semaine 14, mais qui ne présentaient plus les critères de réponse après un intervalle de 12 à 40 semaines sans traitement. La réponse a été ranimée chez environ 67 % des patients ayant reçu 3 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> au besoin et chez environ 84 % des patients ayant reçu une perfusion de 5 mg/kg au besoin.

L'efficacité et l'innocuité de REMICADE<sup>®</sup> administré pendant plus de 12 mois n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant de psoriasis en plaques.

## COLITE ULCÉREUSE

### Caractéristiques démographiques et méthodologie des études

L'efficacité et l'innocuité de REMICADE<sup>®</sup> ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, contrôlées par placebo et menées à double insu. Les sujets étaient des adultes atteints de poussées évolutives de formes modérées à graves de colite ulcéreuse (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ) ayant une réponse non satisfaisante aux traitements standard. La prise concomitante – par voie orale – de doses stables d'aminosalicylés, de corticostéroïdes ou d'immunomodulateurs était permise. Après répartition aléatoire à la semaine 0 dans les 2 études, les patients recevaient le placebo, 5 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> ou 10 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46 dans l'étude *ACT 1* et jusqu'à la semaine 22 dans l'étude *ACT 2*. La réduction graduelle de la dose de corticostéroïde était permise après la semaine 8. Le tableau 28 résume la méthodologie utilisée pour les deux études et les caractéristiques démographiques des sujets.

**Tableau 28**                      **Caractéristiques démographiques et méthodologie des études sur la colite ulcéreuse**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
T37 (ACT 1)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle placebo et groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de CU évolutive modérée ou grave malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Administration de REMICADE® (5 mg/kg, 10 mg/kg) ou d'un placebo par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6; par la suite, perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 46	364	41,9 ans (18,0, 81,0)	222 hommes (61,0 %) 142 femmes (39,0 %) 340 Blancs (93,4 %) 6 Noirs (1,6 %) 4 Asiatiques (1,1 %) 14 d'autres races (3,8 %)
T46 (ACT 2)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle placebo et groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de CU évolutive modérée ou grave malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Administration de REMICADE® (5 mg/kg, 10 mg/kg) ou d'un placebo par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6; par la suite, perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 22	364	40,0 ans (18,0, 82,0)	215 hommes (59,1 %) 149 femmes (40,9 %) 344 Blancs (94,5 %) 8 Noirs (2,2 %) 5 Asiatiques (1,4 %) 7 d'autres races (1,9 %)

Au cours de la première étude (ACT 1), on a procédé à la répartition aléatoire de 364 patients qui étaient sous traitement à la 6-mercaptopurine (6-MP), à l'azathioprine (AZA) ou aux corticostéroïdes à prise orale, ou encore qui étaient réfractaires à ces agents ou les toléraient mal. Dans la seconde étude (ACT 2), on a procédé à la répartition aléatoire de 364 patients qui étaient sous traitement à la 6-mercaptopurine (6-MP), à l'azathioprine (AZA), aux aminosalicylés ou aux corticostéroïdes à prise orale, ou encore qui étaient réfractaires à ces agents ou les toléraient mal. Dans les deux cas, les médicaments pris au début de l'étude contre la colite ulcéreuse étaient similaires dans tous les groupes. Toutefois, comme les critères d'admission différaient pour les deux études, les sujets qui ne prenaient que des aminosalicylés contre la colite ulcéreuse étaient plus nombreux dans l'étude ACT 2 (25,8 %) que dans l'étude ACT 1 (11,3 %).

Dans les deux études, la réponse clinique et la rémission clinique étaient définies en fonction du score Mayo, lui-même composé de quatre sous-scores : fréquence des selles, rectorragie, résultats endoscopiques et évaluation globale du médecin. Chaque sous-score est exprimé selon une échelle de 0 à 3, où « 0 » dénote une situation normale, et « 3 »,

une activité intense. Le score Mayo représente la somme de ces quatre sous-scores. On entendait donc par « réponse clinique » une diminution du score Mayo d’au moins 30 % et d’au moins 3 points, en plus d’une diminution d’au moins 1 point du score de rectorragie (ou encore un score de rectorragie évalué à 0 ou 1), et ce, par rapport aux valeurs initiales. Quant à la rémission clinique, elle se définissait comme un score Mayo  $\leq 2$  points, aucun des sous-scores ne devant dépasser 1.

### Réponse clinique, rémission clinique et guérison de la muqueuse

Au cours des études *ACT 1* et *ACT 2*, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de sujets qui manifestaient une réponse clinique à la semaine 8 (le paramètre d’évaluation principal) dans les groupes traités par REMICADE<sup>®</sup>, par comparaison au groupe placebo (figure 9). Les tableaux 29 et 30 présentent respectivement les paramètres d’évaluation principaux et secondaires pour les études *ACT 1* et *ACT 2*.

**Tableau 29 Efficacité notée lors de l’étude T37 (ACT 1) sur la colite ulcéreuse**

	Placebo	REMICADE <sup>®</sup>	
		5 mg/kg	10 mg/kg
<b>Répartition aléatoire</b>	n = 121	n = 121	n = 122
<b>Paramètres</b>			
<b>Principal</b>			
Réponse clinique à la semaine 8 n (%)	45 (37,2 %)	84 (69,4 %) <i>p</i> < 0,001	75 (61,5%) <i>p</i> < 0,001
<b>Secondaires</b>			
Réponse clinique à la semaine 30 n (%)	36 (29,8 %)	63 (52,1 %) <i>p</i> < 0,001	62 (50,8 %) <i>p</i> = 0,002
Réponse clinique à la semaine 54 n (%)	24 (19,8 %)	55 (45,5 %) <i>p</i> < 0,001	54 (44,3 %) <i>p</i> < 0,001
Rémission clinique à la semaine 8 n (%)	18 (14,9 %)	47 (38,8 %) <i>p</i> < 0,001	39 (32,0 %) <i>p</i> = 0,002
Rémission clinique à la semaine 30 n (%)	19 (15,7 %)	41 (33,9 %) <i>p</i> = 0,001	45 (36,9 %) <i>p</i> < 0,001
Rémission clinique à la semaine 54 n (%)	20 (16,5 %)	42 (34,7 %) <i>p</i> = 0,001	42 (34,4 %) <i>p</i> = 0,001
Guérison de la muqueuse à la semaine 8 n (%)	41 (33,9 %)	75 (62,0%) <i>p</i> < 0,001	72 (59,0%) <i>p</i> < 0,001

**Tableau 29 Efficacité notée lors de l'étude T37 (ACT 1) sur la colite ulcéreuse**

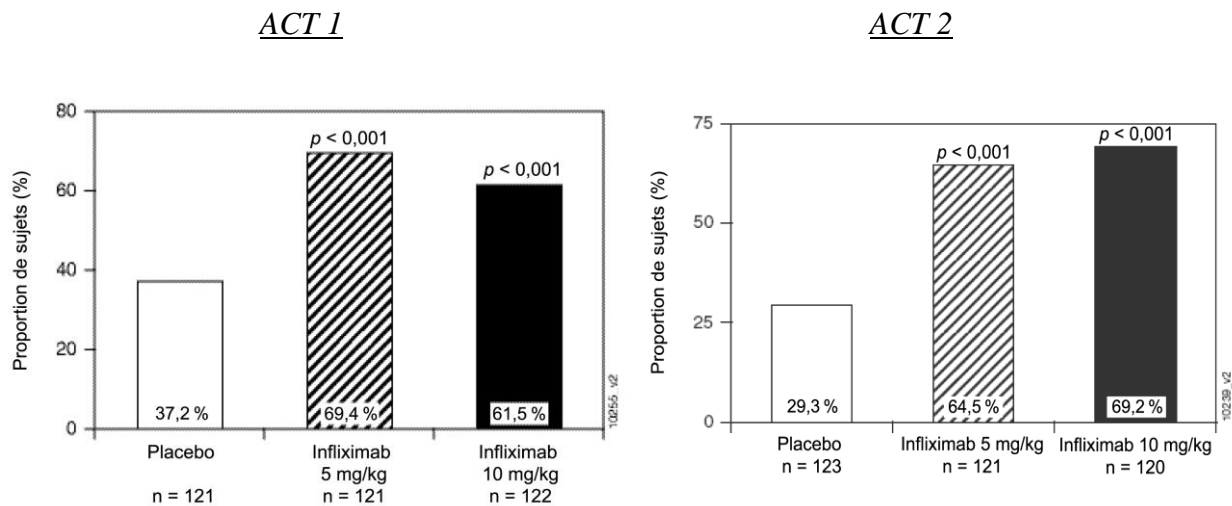
	Placebo	REMICADE®	
		5 mg/kg	10 mg/kg
<b>Répartition aléatoire</b>	n = 121	n = 121	n = 122
Guérison de la muqueuse à la semaine 30 n (%)	30 (24,8 %)	61 (50,4 %) <i>p</i> < 0,001	60 (49,2 %) <i>p</i> < 0,001
Guérison de la muqueuse à la semaine 54 n (%)	22 (18,2 %)	55 (45,5 %) <i>p</i> < 0,001	57 (46,7 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude, en rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 30	8 (10,1 %)	17 (24,3 %) <i>p</i> = 0,030	14 (19,2 %) <i>p</i> = 0,125
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude, en rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 54	7 (8,9 %)	18 (25,7 %) <i>p</i> = 0,006	12 (16,4 %) <i>p</i> = 0,149
Sujets manifestant une réponse soutenue à la semaine 54 (réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54)	17 (14,0 %)	47 (38,8 %) <i>p</i> < 0,001	45 (36,9 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets en rémission soutenue à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	8 (6,6 %)	24 (19,8 %) <i>p</i> = 0,002	25 (20,5 %) <i>p</i> = 0,002
Variation médiane de la cote <i>IBDQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 8	16	39 <i>p</i> < 0,001	33 <i>p</i> = 0,001
Variation médiane de la cote <i>IBDQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 30	0	27 <i>p</i> = 0,002	31 <i>p</i> = 0,004
Variation médiane de la cote <i>IBDQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 54	0	26 <i>p</i> < 0,001	19 <i>p</i> < 0,001

**Tableau 30 Efficacité notée lors de l'étude T46 (ACT 2) sur la colite ulcéreuse**

	Placebo	REMICADE®	
		5 mg/kg	10 mg/kg
<b>Répartition aléatoire</b>	n = 123	n = 121	n = 120
<b>Paramètres</b>			
<b>Principal</b>			
Réponse clinique à la semaine 8 n (%)	36 (29,3 %)	78 (64,5 %) <i>p</i> < 0,001	83 (69,2 %) <i>p</i> < 0,001
<b>Secondaires</b>			
Réponse clinique à la semaine 30 n (%)	32 (26,0 %)	57 (47,1 %) <i>p</i> < 0,001	72 (60,0 %) <i>p</i> < 0,001
Rémission clinique à la semaine 8 n (%)	7 (5,7 %)	41 (33,9 %) <i>p</i> < 0,001	33 (27,5 %) <i>p</i> < 0,001
Rémission clinique à la semaine 30 n (%)	13 (10,6 %)	31 (25,6 %) <i>p</i> = 0,003	43 (35,8 %) <i>p</i> < 0,001
Guérison de la muqueuse à la semaine 8 n (%)	38 (30,9 %)	73 (60,3 %) <i>p</i> < 0,001	74 (61,7 %) <i>p</i> < 0,001
Guérison de la muqueuse à la semaine 30 n (%)	37 (30,1 %)	56 (46,3 %) <i>p</i> = 0,009	68 (56,7 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude, en rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 30	2 (3,3 %)	11 (18,3 %) <i>p</i> = 0,010	18 (27,3 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets manifestant une réponse soutenue à la semaine 30 (réponse clinique aux semaines 8 et 30)	19 (15,4 %)	50 (41,3 %) <i>p</i> < 0,001	64 (53,3 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets en rémission soutenue à la semaine 30 (rémission clinique aux semaines 8 et 30)	3 (2,4 %)	18 (14,9 %) <i>p</i> < 0,001	27 (22,5 %) <i>p</i> < 0,001
Variation médiane de la cote <i>IBDQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 8	7	38 <i>p</i> < 0,001	33 <i>p</i> < 0,001
Variation médiane de la cote <i>IBDQ</i> entre le début de l'étude et la semaine 30	0	20 <i>p</i> = 0,005	32 <i>p</i> < 0,001

Dans les deux études, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de patients qui manifestaient une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse dans les groupes traités par REMICADE<sup>®</sup>, par comparaison au groupe placebo (tableau 31). Tous ces effets se sont maintenus jusqu'à la fin de chacune des études (soit à la semaine 54 pour l'étude ACT 1 et à la semaine 30 pour l'étude ACT 2). De plus, on a observé une réponse soutenue (c'est-à-dire une réponse clinique aux semaines 8 et 30) chez un pourcentage significativement plus élevé de patients (le double environ) des deux groupes traités par REMICADE<sup>®</sup>, comparativement au groupe placebo.

**Figure 9** Proportion de sujets aléatoirement répartis manifestant une réponse clinique à la semaine 8 (paramètre d'évaluation principal) lors des études ACT 1 et ACT 2



Lors des études ACT 1 et ACT 2, on a noté que les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'infliximab produisaient une réponse clinique à la semaine 30 chez un nombre significativement plus élevé de patients que dans le groupe placebo (tableau 31). De plus, les patients manifestant une réponse soutenue (donc, une réponse clinique aux semaines 8 et 30) étaient au moins deux fois plus nombreux dans les groupes traités par REMICADE<sup>®</sup> que dans le groupe placebo.

Lors de l'étude ACT 1, la proportion de patients manifestant une réponse clinique et la proportion de patients présentant une réponse soutenue à la semaine 54 (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54) étaient significativement plus importantes dans les groupes de patients traités par REMICADE<sup>®</sup> que dans les groupes ayant reçu le placebo (tableau 31).

**Tableau 31 Proportion de sujets ayant manifesté une réponse clinique et ayant manifesté une réponse soutenue**

	<i>ACT 1</i>			<i>ACT 2</i>		
	Placebo	Infliximab		Placebo	Infliximab	
		5 m/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets aléatoirement répartis	121	121	122	123	121	120
Sujets manifestant une réponse clinique à la semaine 8	37,2 %	69,4 %	61,5 %	29,3 %	64,5 %	69,2 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets manifestant une réponse clinique à la semaine 30	29,8 %	52,1 %	50,8 %	26,0 %	47,1 %	60,0 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Sujets manifestant une réponse soutenue jusqu'à la semaine 30 (réponse clinique aux semaines 8 et 30)	23,1 %	48,8 %	45,9 %	15,4 %	41,3 %	53,3 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets manifestant une réponse clinique à la semaine 54	19,8 %	45,5 %	44,3 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			
Sujets manifestant une réponse soutenue jusqu'à la semaine 54 (réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54)	14,0 %	38,8 %	36,9 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			

Dans l'étude *ACT 1* jusqu'à la semaine 46, un total de 46,7 % des sujets ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude, soit 62,0 % des patients ayant reçu le placebo et 39,1 % des sujets traités par REMICADE<sup>®</sup>. Le motif d'abandon le plus répandu des perfusions à l'étude a été l'absence d'efficacité, qui s'est produite chez près de deux fois plus de patients ayant reçu le placebo que de sujets traités par REMICADE<sup>®</sup> (46,3 % vs 24,3 %, respectivement). Au total, dans l'étude *ACT 2*, 29,1 % des sujets ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude avant la semaine 22. En fait, 45,5 % des sujets ayant reçu le placebo et 20,7 % des sujets traités par REMICADE<sup>®</sup> ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude. Comme c'est le cas dans l'étude *ACT 1*, le motif d'abandon le plus répandu des

perfusions dans l'étude *ACT 2* ont été l'absence d'efficacité, qui s'est produite chez 32,5 % des patients ayant reçu le placebo et 16,6 % des sujets traités par REMICADE®.

Dans le cadre des études *ACT 1* et *ACT 2*, la réponse au traitement avec REMICADE® s'est révélée constamment supérieure dans les groupes infliximab, comparativement au groupe placebo, comme en témoignent tous les sous-scores Mayo aux semaines 8, 30 et 54 (*ACT 1* seulement) (tableau 32).

**Tableau 32 Proportion de sujets des études *ACT 1* et *ACT 2* dont les sous-scores Mayo dénotaient une absence d'évolution ou une légère évolution de la maladie**

	<i>ACT 1</i>			<i>ACT 2</i>		
	REMICADE®			REMICADE®		
	Placebo (n = 121)	5 mg/kg (n = 121)	10 mg/kg (n = 122)	Placebo (n = 123)	5 mg/kg (n = 121)	10 mg/kg (n = 120)
<b>Fréquence des selles</b>						
Début de l'étude	16,5 %	16,5 %	9,8 %	13,0 %	15,7 %	16,7 %
Semaine 8	34,7 %	59,5 %	58,2 %	31,7 %	62,8 %	59,2 %
Semaine 30	34,7 %	51,2 %	52,5 %	30,9 %	50,4 %	53,3 %
Semaine 54	31,4 %	52,1 %	50,8 %	S.O.	S.O.	S.O.
<b>Rectorragie</b>						
Début de l'étude	53,7 %	39,7 %	47,5 %	43,1 %	57,0 %	45,8 %
Semaine 8	73,6 %	86,0 %	80,3 %	63,4 %	81,8 %	85,0 %
Semaine 30	65,3 %	73,6 %	71,3 %	56,9 %	75,2 %	80,0 %
Semaine 54	62,0 %	69,4 %	67,2 %	S.O.	S.O.	S.O.
<b>Évaluation globale du médecin</b>						
Début de l'étude	4,1 %	5,8 %	2,5 %	3,3 %	5,0 %	3,3 %
Semaine 8	43,8 %	73,6 %	63,9 %	35,0 %	68,6 %	65,8 %
Semaine 30	35,5 %	57,0 %	54,9 %	35,0 %	54,5 %	62,5 %
Semaine 54	26,4 %	52,9 %	53,3 %	S.O.	S.O.	S.O.
<b>Résultats endoscopiques</b>						
Début de l'étude	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %	0,0 %	1,7 %
Semaine 8	33,9 %	62,0 %	59,0 %	31,7 %	60,3 %	62,5 %
Semaine 30	25,6 %	51,2 %	51,6 %	32,5 %	50,4 %	59,2 %
Semaine 54	20,7 %	49,6 %	50,8 %	S.O.	S.O.	S.O.

Aux semaines 8 et 30 des études *ACT 1* et *ACT 2*, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de sujets en rémission clinique dans les groupes

REMICADE<sup>®</sup> que dans le groupe placebo ( $p \leq 0,003$  pour tous les éléments comparés) (tableau 33). La rémission a persisté (c'est-à-dire qu'elle a été constatée aux semaines 8 et 30) chez plus de sujets traités à l'infliximab que de sujets du groupe placebo. Parmi les sujets sous corticothérapie au début de l'étude, ceux qui avaient reçu REMICADE<sup>®</sup> – durant l'une ou l'autre étude – étaient significativement plus nombreux à manifester une rémission clinique à la semaine 30 et à pouvoir abandonner la corticothérapie que les sujets du groupe placebo (22,3 % contre 7,2 %, respectivement).

Dans l'étude *ACT 1*, la proportion de sujets en rémission clinique à la semaine 54 et la proportion de sujets chez qui la rémission a persisté à la semaine 54 (c.-à-d. en rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54) se sont révélées significativement plus importantes chez les sujets qui avaient reçu REMICADE<sup>®</sup> que chez ceux du groupe placebo. Environ deux fois plus de sujets du groupe ayant reçu REMICADE<sup>®</sup> présentaient une rémission clinique à la semaine 54 et ont pu cesser la corticothérapie, comparativement aux sujets du groupe placebo (tableau 33).

**Tableau 33 Proportion de sujets en rémission clinique, en rémission clinique soutenue, ainsi qu'en rémission et ayant pu abandonner la corticothérapie**

	<i>ACT 1</i>			<i>ACT 2</i>		
	Placebo	REMICADE <sup>®</sup>		Placebo	REMICADE <sup>®</sup>	
		5 mg/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets aléatoirement répartis	121	121	122	123	121	120
Sujets en rémission clinique à la semaine 8	14,9 %	38,8 %	32,0 %	5,7 %	33,9 %	27,5 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 30	15,7 %	33,9 %	36,9 %	10,6 %	25,6 %	35,8 %
Valeur de <i>p</i>		0,001	< 0,001		0,003	< 0,001
Sujets en rémission soutenue à la semaine 30 (rémission clinique aux semaines 8 et 30)	8,3 %	23,1 %	26,2 %	2,4 %	14,9 %	22,5 %
Valeur de <i>p</i>		0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54	16,5 %	34,7 %	34,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,001	0,001			
Sujets en rémission soutenue à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	6,6 %	19,8 %	20,5 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,002	0,002			

**Tableau 33 Proportion de sujets en rémission clinique, en rémission clinique soutenue, ainsi qu'en rémission et ayant pu abandonner la corticothérapie**

	<i>ACT 1</i>			<i>ACT 2</i>		
	Placebo	REMICADE®		Placebo	REMICADE®	
		5 mg/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude	79	70	73	60	60	66
Sujets en rémission clinique à la semaine 30 et ayant pu abandonner la corticothérapie	10,1 %	24,3 %	19,2 %	3,3 %	18,3 %	27,3 %
Valeur de <i>p</i>		0,030	0,125		0,010	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54 et ayant pu abandonner la corticothérapie	8,9 %	25,7 %	16,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,006	0,149	S.O.	S.O.	S.O.

On parlait de guérison de la muqueuse à l'obtention d'un sous-score endoscopique (composante du score Mayo) de 0 ou 1. Aux semaines 8, 30 et 54 de l'étude *ACT 1* et aux semaines 8 et 30 de l'étude *ACT 2*, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de cas de guérison de la muqueuse dans les groupes ayant reçu les doses de 5 mg/kg et 10 mg/kg que dans les groupes placebo (tableau 34). Par ailleurs, dans les deux études, le nombre de cas de guérison était comparable au sein des deux groupes REMICADE®, indépendamment de la dose administrée.

**Tableau 34 Proportion de sujets dont la muqueuse était guérie**

Guérison de la muqueuse <sup>1</sup>	<i>ACT 1</i>			<i>ACT 2</i>		
	Placebo	REMICADE®		Placebo	REMICADE®	
		5 m/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets aléatoirement répartis	121	121	122	123	121	120
À la semaine 8	33,9 %	62,0 %	59,0 %	30,9 %	60,3 %	61,7 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
À la semaine 30	24,8 %	50,4 %	49,2 %	30,1 %	46,3 %	56,7 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		0,009	< 0,001
À la semaine 54	18,2 %	45,5 %	46,7 %	S.O.	S.O.	S.O.

Valeur de  $p$  < 0,001 < 0,001

<sup>1</sup> Il se pourrait que le pourcentage de cas de guérison de la muqueuse ne corresponde pas au pourcentage de personnes ayant obtenu un pointage de 0 ou 1 au sous-score endoscopique de Mayo. Cela s'explique par un traitement différent des données utilisées pour l'analyse des deux études.

Dans le cadre des études *ACT 1* et *ACT 2*, on a évalué la qualité de vie liée à la santé au moyen des questionnaires *IBDQ* et *SF-36*. Le premier est spécialement conçu pour les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire des intestins, tandis que le second est un questionnaire général sur l'état de santé communément utilisé pour évaluer le bien-être physique et mental de personnes présentant divers états pathologiques.

Les cotes médianes totales obtenues au début de l'étude pour le questionnaire *IBDQ* étaient comparables dans tous les groupes étudiés. Aux semaines 8 et 30 des études *ACT 1* et *ACT 2* et à la semaine 54 de l'étude *ACT 1*, on notait dans les groupes REMICADE<sup>®</sup> une amélioration médiane plus marquée – par rapport au début de l'étude – dans les groupes REMICADE<sup>®</sup> que dans le groupe placebo ( $p < 0,001$  pour tous les éléments comparés) (tableau 35). Des améliorations similaires ont également été observées pour les 4 composantes de la cote *IBDQ* (intestinale, émotionnelle, physique et sociale) ( $p \leq 0,015$  pour tous les éléments de comparaison des groupes REMICADE<sup>®</sup> confondus et du groupe placebo). Tant à la semaine 8 qu'à la semaine 30 des études *ACT 1* et *ACT 2* et à la semaine 54 de l'étude *ACT 1*, l'amélioration des cotes sommaires attribuées aux composantes physique et mentale du *SF-36* était plus marquée chez les sujets des groupes REMICADE<sup>®</sup> confondus que dans le groupe placebo ( $p \leq 0,044$  pour tous les éléments de comparaison) (tableau 35).

**Tableau 35** Résumé [moyenne (médiane)] des valeurs initiales et des variations de la cote *IBDQ* totale et des cotes sommaires attribuées aux composantes physique et mentale du *SF-36*

	<i>ACT 1</i>		<i>ACT 2</i>	
	Placebo	REMICADE <sup>®*</sup> , $p$	Placebo	REMICADE <sup>®*</sup> , $p$
Sujets aléatoirement répartis	121	243	123	241
<b><i>IBDQ</i></b>				
<b>Total</b>				
Début de l'étude	123 (121)	127 (127)	125 (127)	128 (127)
Variation après 8 semaines	21 (16)	39 (36), < 0,001	20 (7)	37 (34), < 0,001

**Tableau 35** Résumé [moyenne (médiane)] des valeurs initiales et des variations de la cote *IBDQ* totale et des cotes sommaires attribuées aux composantes physique et mentale du *SF-36*

	<i>ACT 1</i>		<i>ACT 2</i>	
Variation après 30 semaines	18 (0)	34 (27), < 0,001	18 (0)	34 (29), < 0,001
Variation après 54 semaines	13 (0)	32 (23), < 0,001	S.O.	S.O.
<b><i>SF-36</i></b>				
<b>Sommaire de la composante physique</b>				
Début de l'étude	36,5 (35,9)	38,0 (37,8)	39,0 (39,1)	39,5 (39,5)
Variation après 8 semaines	4,5 (1,4)	6,2 (5,0), 0,042	2,9 (0,0)	6,5 (5,2), < 0,001
Variation après 30 semaines	3,4 (0,0)	5,7 (2,6), 0,044	2,6 (0,0)	5,3 (4,6), 0,007
Variation après 54 semaines	2,7 (0,0)	6,0 (2,5), 0,002	S.O.	S.O.
<b>Sommaire de la composante mentale</b>				
Début de l'étude	39,5 (38,8)	41,2 (42,7)	39,3 (39,0)	40,3 (42,3)
Variation après 8 semaines	3,1 (0,0)	6,1 (3,6), 0,020	3,0 (0,0)	6,2 (3,2), 0,003
Variation après 30 semaines	3,1 (0,0)	5,9 (1,8), 0,012	4,4 (0,0)	6,5 (3,5), 0,021
Variation après 54 semaines	1,3 (0,0)	5,1 (0,0), 0,001	S.O.	S.O.

\*Groupes ayant reçu les doses de 5 et 10 mg/kg d'infliximab confondus

Après regroupement des données des études *ACT 1* et *ACT 2*, on constate que le nombre moyen d'hospitalisations en raison d'une colite ulcéreuse était deux fois moins élevé dans les groupes REMICADE<sup>®</sup> confondus que dans le groupe placebo (9 hospitalisations contre 18 pour 100 sujets,  $p = 0,005$ ), et ce, du début de l'étude à la semaine 30. Aucune différence notable n'a été remarquée entre les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg de REMICADE<sup>®</sup> à ce chapitre : dans les deux cas, le nombre moyen d'hospitalisations en raison d'une colite ulcéreuse était significativement moins élevé que dans le groupe placebo ( $p \leq 0,030$ ). Un bienfait similaire a été observé jusqu'à la semaine 54 dans l'étude *ACT 1*.

Le délai avant la première hospitalisation en raison d'une colite ulcéreuse s'est révélé plus long dans le groupe REMICADE<sup>®</sup> confondus que dans le groupe placebo dans les études *ACT 1* et *ACT 2*.

Après 54 semaines de traitement dans l'étude *ACT 1* ou 30 semaines dans l'étude *ACT 2*, les patients chez qui, de l'avis de l'investigateur, la poursuite du traitement avec le médicament à l'étude serait bénéfique, pouvaient être admis à une phase de prolongation de l'étude pour une durée pouvant atteindre 3 ans. Les patients qui avaient reçu le médicament à l'étude dans le cadre des études *ACT 1* et *ACT 2* ont été encouragés à participer à une phase de suivi par observation à long terme sur l'innocuité du médicament, suivant la fin ou l'interruption de l'étude sur la colite ulcéreuse ou de sa phase de prolongation. Par ailleurs, les patients qui n'avaient pas terminé le suivi pendant les 54 semaines suivant la première perfusion, dans le cadre des études *ACT 1* et *ACT 2*, et qui n'avaient pas participé au suivi à long terme sur l'innocuité ont été encouragés à participer à une sous-étude de chacun des volets *ACT*, afin de permettre de recueillir de façon rétrospective des données ciblées sur les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la colite ulcéreuse, y compris la colectomie.

Le délai avant la survenue d'une colectomie a été mesuré chez tous les patients ayant participé aux études sur la colite ulcéreuse pendant les 54 semaines suivant la première perfusion dans le cadre de l'étude. Les données sur la colectomie étaient regroupées et provenaient des études *ACT 1* et *ACT 2* (y compris les données recueillies de façon rétrospective), de la phase de prolongation de l'étude *ACT 2* et du suivi à long terme sur l'innocuité. Les données complètes du suivi sur la colectomie ont été recueillies chez 630 des 728 patients des études *ACT*; les données sur le suivi étaient incomplètes chez 98 patients (13,5 %). Parmi les 630 patients pour qui on détenait des données complètes, un suivi intégral sur la colectomie a été obtenu de façon rétrospective chez 37 patients. La proportion de patients ayant subi une colectomie dans les 54 semaines ayant suivi la première perfusion s'établit de la façon suivante : 11,6 % (28/242) dans le groupe infliximab à 5 mg/kg, 7,4 % (18/242) dans le groupe infliximab à 10 mg/kg et 14,8 % (36/244) dans le groupe placebo.

## **TOXICOLOGIE**

### **CHEZ L'ANIMAL**

#### **Toxicité aiguë et toxicité par administration de doses multiples**

Comme le chimpanzé est la seule espèce affichant une réactivité croisée s'apparentant à celle des êtres humains, les études sur l'innocuité effectuées chez cet animal fournissent les données les plus pertinentes concernant l'innocuité de l'administration de REMICADE<sup>®</sup> (infliximab) à des êtres humains. Bien que l'infliximab n'inhibe pas le TNF $\alpha$  chez le rat, on a réalisé des études de toxicité portant sur une dose unique et sur des

doses répétées administrées pendant une semaine uniquement pour évaluer les effets potentiels non spécifiques du médicament.

Dans les études effectuées chez le rat, on a observé des modifications hépatiques très légères et réversibles (hyperplasie des cellules de Kupffer et hyperplasie hépatocellulaire) de même qu'une légère baisse du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite lors de l'administration de doses uniques  $\geq 10$  mg/kg et de 7 doses quotidiennes  $\geq 10$  mg/kg/jour. Ces modifications ne sont pas imputables aux effets pharmacodynamiques de l'anticorps, car l'infliximab ne neutralise pas la cytotoxicité du TNF $\alpha$  chez le rat. Elles tiennent probablement à une réponse normale du système réticulo-endothélial du rat à l'administration de fortes doses d'anticorps chimérique (homme-souris), protéine tout à fait étrangère à cet animal. Par conséquent, on estime que les effets hématologiques et hépatiques liés à l'infliximab observés chez le rat ne peuvent pas s'appliquer aux êtres humains.

Plusieurs études ayant trait à l'innocuité de l'infliximab ont été réalisées chez des chimpanzés. Il en ressort que l'infliximab a été bien toléré à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour administrées pendant au moins 3 jours consécutifs et à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour administrées pendant au moins 5 jours. Durant ces études effectuées chez des chimpanzés, on n'a noté aucun signe de toxicité liée à l'infliximab, y compris des effets hépatiques et hématologiques anormaux comme ceux que l'on a observés chez le rat. Lors de ces études, on a démontré que des doses uniques d'infliximab pouvant atteindre 30 mg/kg, soit 6 fois la dose unique proposée chez les êtres humains (5 mg/kg), pouvaient être administrées sans entraîner de signes manifestes de toxicité. En outre, l'infliximab a été administré à des chimpanzés à des doses uniques pouvant atteindre 30 mg/kg, jusqu'à concurrence d'une dose totale de 90 mg/kg (dose de 30 mg/kg X 3), pendant 3 jours consécutifs sans produire de signes manifestes de toxicité; cette dose correspond à environ 3,5 à 6,0 fois la dose totale de 15 mg/kg (dose de 5 mg/kg X 3) proposée chez les êtres humains, administrée à la semaine 0, à la semaine 2 et à la semaine 6 pour obtenir la fermeture de fistules et dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave (dose de 5 mg/kg X 5) à des intervalles de 8 semaines.

Comme le chimpanzé est la seule espèce qui affiche une réactivité croisée à l'égard de REMICADE<sup>®</sup> (infliximab), une étude de toxicité de six mois a été réalisée chez des souris à l'aide de l'anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  murin (cV1q), un analogue murin de l'anti-TNF $\alpha$  d'origine humaine. Au total, 120 souris ont reçu hebdomadairement soit l'excipient seul (témoin), soit 10 ou 40 mg/kg de cV1q par voie intraveineuse. Chaque groupe a été divisé en groupes d'autopsie nommés comme suit : « intérimaire » (semaine 13), « principal » (semaine 26) et « récupération » (semaine 39). On n'a constaté aucun effet du traitement par le cV1q sur les observations cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments, les paramètres hématologiques et biochimiques, et les yeux. Aucune affection considérée comme liée au traitement n'a été notée. Par conséquent, le niveau sans effet nocif observé « NOAEL » (*No Observed Adverse Effect Level*) est supérieur à 40 mg/kg. La signification clinique des résultats des études

relatives aux effets toxiques réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine.

### **Pouvoir mutagène et oncogène ou carcinogène**

Rien n'a laissé entrevoir une éventuelle activité carcinogène ou mutagène lors des études de laboratoire (*in vivo* et *in vitro*) réalisées à l'aide de REMICADE<sup>®</sup>; de même, aucun effet carcinogène ni mutagène n'a été associé à l'un des excipients entrant dans la composition de REMICADE<sup>®</sup>.

On a utilisé des lymphocytes humains pour évaluer *in vitro* le potentiel de production d'aberrations chromosomiques de l'infliximab. Dans l'épreuve microsomique sur lame réalisée au moyen de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, on a évalué la capacité de l'infliximab de produire des mutations inverses. Les effets clastogènes potentiels de la substance ont été établis *in vivo* au moyen de l'épreuve du micronoyau chez la souris. L'infliximab n'a montré aucune activité mutagène dans aucune des trois épreuves.

L'infliximab ne provoque pas d'immunosuppression générale. Les analyses ont révélé que les formules leucocytaires des chimpanzés traités au moyen de fortes doses d'infliximab ne se sont ressenties que très faiblement de l'administration du médicament.

### **Effets toxiques sur la reproduction**

On n'a pas effectué d'études non cliniques relatives aux effets toxiques possibles de l'infliximab sur la reproduction et le développement, car la réactivité croisée interespèces se limite aux chimpanzés. Par conséquent, les études courantes ayant trait aux effets toxiques sur la reproduction et le développement (segments I, II et III) effectuées chez les rats et les lapins ne permettraient pas de recueillir des données pertinentes sur le potentiel de production d'effets néfastes de l'infliximab sur la reproduction ou le développement chez les êtres humains.

Des études exhaustives ayant trait aux effets toxiques sur le développement ont été réalisées, à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  murin (cV1q), chez la souris. Semblable à l'infliximab, cet anticorps de substitution se fixe spécifiquement au TNF $\alpha$  de la souris et le neutralise. Les études en question ont montré que le cV1q, administré par voie intraveineuse à raison de 10 ou de 40 mg/kg/dose à des souris gravides les jours 6 et 12 de la gestation, ne produisait pas d'effet toxique chez la mère ni sur l'organisme en développement. La signification clinique des résultats des études relatives aux effets toxiques sur le développement réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. REMICADE<sup>®</sup> ne devrait être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes*).

Une autre étude des effets toxiques sur la reproduction en général et la fertilité a été réalisée. Les souris mâles ont reçu de façon hebdomadaire soit l'excipient seul, soit 10 ou 40 mg/kg de cV1q 56 jours (8 semaines) avant de cohabiter avec les femelles, pendant toute la période de cohabitation de 2 semaines, ainsi que pendant la semaine précédant leur euthanasie. Pour leur part, les souris femelles ont reçu les mêmes doses 2 semaines avant de cohabiter avec les mâles (un maximum de 14 jours), ainsi que les jours 1 et 7 de la gestation présumée. On n'a constaté aucun effet important d'ordre toxicologique sur le cycle œstral, la fertilité, le transport tubaire, la gestation, l'implantation, le développement des embryons avant leur implantation, la libido (délai écoulé avant l'accouplement), le poids des organes reproducteurs et la maturation du sperme dans l'épididyme. La signification clinique des résultats des études relatives aux effets toxiques sur le développement réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. REMICADE<sup>®</sup> ne devrait être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes*).

### **Tolérance locale**

On a évalué le pouvoir irritant local de l'infliximab à une concentration de 5 mg/mL chez des lapins après une perfusion unique (3 heures) par voie intraveineuse, ou encore après administration intramusculaire ou sous-cutanée. Les résultats liés à ces trois voies d'administration ont montré que l'infliximab était bien toléré et qu'il ne produisait pas d'irritation pouvant être considérée comme cliniquement significative. REMICADE<sup>®</sup> doit être reconstitué et dilué à une concentration pouvant varier de 0,4 à 4,0 mg/mL avant d'être administré par perfusion. En outre, la durée de perfusion recommandée est d'au moins 2 heures (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Préparation et administration*). Par conséquent, la concentration de REMICADE<sup>®</sup> (5 mg/mL) et la durée de la perfusion (3 heures) évaluées dépassent celles qui sont recommandées chez les êtres humains.

### **Réponse de l'hôte à l'infliximab**

On n'a décelé aucune réponse immunitaire chez 4 macaques de Buffon ayant reçu 4 traitements par l'infliximab qui ont été évalués pendant une période de 14 semaines après le dernier traitement. Chez les souris transgéniques Tg197, l'infliximab s'est souvent révélé immunogène. Toutefois, chez les souris normales, l'administration de multiples doses d'infliximab semble avoir produit des effets tolérogènes. La pertinence de ces études quant à l'immunogénicité de l'infliximab chez les êtres humains est incertaine pour les raisons suivantes : la substance est essentiellement une protéine étrangère à ces espèces, les animaux généralement traités ne présentaient pas de symptômes de la maladie de Crohn, ils n'étaient pas traités à l'aide de médicaments concomitants indiqués dans les maladies inflammatoires de l'intestin et, souvent, ne possédaient pas de TNF $\alpha$  pouvant être reconnu par l'infliximab.

## Réactivité croisée *in vitro* avec des tissus humains

Deux études portant sur la réactivité croisée *in vitro* ont été effectuées sur des spécimens sains de tissus d'humains adultes. Dans la première étude, on a observé des réactions dans les cellules de Kupffer du foie, dans les macrophages des ganglions lymphatiques ainsi que dans des cellules mononucléées de la peau et des reins. Les réactions observées dans ces organes avaient été prévues et ont été considérées comme physiologiques en raison de la présence de TNF $\alpha$  dans les cellules en question. On a réalisé une seconde étude sur la réactivité croisée *in vitro* avec des tissus humains normaux en recourant à une méthode plus sensible afin de déceler la présence de l'infliximab. Dans cette étude, on a noté que les réactions visaient les cellules mononucléées et les cellules du stroma de nombreux tissus. Ces réactions étaient conformes aux modes d'expression cellulaire et tissulaire connus du TNF $\alpha$ . On n'a observé aucune réaction croisée imprévue faisant intervenir d'autres cellules et tissus.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GUENTHER, L., R. G. LANGLEY, N. H. SHEAR et coll. « Integrating Biologic Agents into Management of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Consensus of the Canadian Psoriasis Expert Panel », *J Cutan Med Surg*, 2004, p. 321-337.
2. KRUEGER, G. G., S. R. FELDMAN, C. CAMISA et coll. « Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? », *J Am Acad Dermatol*, vol. 43, 2000, p. 281-285.
3. L'ASSOCIATION PULMONAIRE. « Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie », dans *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, Agence de la santé publique du Canada, chapitre II-C, 6<sup>e</sup> édition, 2007.
4. BELHADJ, K., F. REYES, J. P. FARCET, et coll. « Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients », *Blood*, vol. 102, n<sup>o</sup> 13, 2003, p. 4261-4269.
5. KNIGHT, D. M., H. TRINH, J. LE, S. SIEGEL, D. SHEALY, M. McCONOUGH, B. SCALLON, M. A. MOORE, J. VILCEK, P. DADDONA et J. GHRAYEB. « Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody », *Molec Immunol*, vol. 30, 1993, p. 1443-1453.
6. SCALLON, B. J., M. A. MOORE, H. TRINH, D. M. KNIGHT et J. GHRAYEB. « Chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF $\alpha$  and activates immune effector functions », *Cytokine*, vol. 7, 1995, p. 251-259.
7. SIEGEL, S. A., D. J. SHEALY, M. T. NAKADA, J. LE, D. S. WOULFE, L. PROBERT, G. KOLLIAS, J. GHRAYEB, J. VILCEK et P. E. DADDONA. « The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF *in vitro* and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality *in vivo* », *Cytokine*, vol. 7, 1995, p. 15-25.
8. BEUTLER, B. *Tumour necrosis factor. The molecules and their emerging roles in medicine*, New York, Raven Press, 1992.
9. BOUSSIOTIS, V. A., L. M. NADLER, J. L. STROMINGER et A. E. GOLDFELD. « Tumor necrosis factor  $\alpha$  is an autocrine growth factor for normal human B cells », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 91, 1994, p. 7007-7011.
10. COPE, A. P., M. LONDEI, N. R. CHU, S. B. A. COHEN, M. J. ELLIOTT, F. M. BRENNAN, R. N. MAINI et M. FELDMANN. « Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) *in vitro* impairs the activation of T cells through the T cell

receptor/CD3 complex; reversal *in vivo* by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis », *J Clin Invest*, vol. 94, 1994, p. 749-760.

11. WATKINS, P. E., B. F. WARREN, S. STEPHENS, P. WARD et R. FOULKES. « Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumor necrosis factor alpha », *Gut*, vol. 40, 1997, p. 628-633.
12. JONES, M., D. SYMMONS, J. FINN et F. WOLFE. « Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study », *Br J Rheum*, vol. 35, 1996, p. 738-745.
13. CHU, C. Q., M. FIELD, M. FELDMANN et coll. « Localization of tumor necrosis factor  $\alpha$  in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis », *Arthritis and Rheum*, vol. 34, 1991, p. 1125-1132.
14. BRAEGGER, C. P., S. NICHOLLS, S. H. MURCH, S. STEPHENS et T. T. MacDONALD. « Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation », *Lancet*, vol. 339, 1992, p. 89-91.
15. PLEVY, S. E., C. S. LANDERS, J. PREHN, N. M. CARRAMANZANA, R. L. DEEM, D. SHEALY et S. R. TARGAN. « A role for TNF $\alpha$  and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease », *J Immunol*, vol. 159, 1997, p. 6276-6282.
16. LIPSKY, P. E., D. VAN DER HEIJDE, E.W. ST. CLAIR et coll. « Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis », *N Engl J Med*, vol. 343, 2000, p. 1594-1602.
17. BRAUN, J., J. BRANDT, J. LISTING et coll. « Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 1187-1193.
18. TARGAN, S. R., S. R. HANAUER, S. J. H. VAN DEVENTER, L. MAYER, D. PRESENT, T. BRAAKMAN, K. DeWOODY, T. F. SCHAIBLE et P. J. RUTGEERTS. « A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease », *N Engl J Med*, vol. 337, n<sup>o</sup> 15, 1997, p. 1029-1035.
19. HANAUER, S. B., B. G. FEAGAN, G. R. LICHTENSTEIN et coll. « Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 1541-1549.

20. RUTGEERTS, P., B. G. FEAGAN, G. R. LICHTENSTEIN et coll. « Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease », *Gastroenterology*, vol. 126, 2004, p. 402-413.
21. FEAGAN, B. G., Y. SONGKAI, M. BALA et coll. « The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life », *Am J Gastroenterol*, vol. 98, n° 10, 2003, p. 2232-2238.
22. PRESENT, D. H., P. RUTGEERTS, S. TARGAN et coll. « Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease », *N Engl J Med*, vol. 340, 1999, p. 1398-1405.
23. SANDS, B. E., F. H. ANDERSON, C. N. BERNSTEIN et coll. « Infliximab maintenance therapy in fistulizing Crohn's disease », *N Engl J Med*, vol. 350, 2004, p. 876-885.
24. SCHROEDER, K. W., W. J. TREMAINE et D. M. ILSTRUP. « Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study », *N Engl J Med*, vol. 317, n° 26, 1987, p. 1625-1629.
25. IRVINE, E. J., B. FEAGAN, J. ROCHON et coll. « Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group », *Gastroenterol*, vol. 106, n° 2, 1994, p. 287-296.
26. WARE, J. E. fils et C. D. SHERBOURNE. « The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection », *Med Care*, vol. 30, n° 6, 1992, p. 473-483.
27. WARE, J. E., M. KOSINSKI et S. D. KELLER. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*, Boston, Massachusetts, The Health Institute, 1994.
28. RUTGEERTS, P. et coll. « Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis », *N Engl J Med*, vol. 353, n° 23, 2005, p. 2462-2476.
29. BONIFATI, C., M. CARDUCCI, P. CORDIALI FEI et coll. « Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients—relationships with disease severity », *Clin Exp Dermatol*, vol. 19, n° 5, 1994, p. 383-387.
30. KRISTENSEN, M., C. Q. CHU, D. J. EDY, M. FELDMANN et coll. « Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and its receptors in normal and psoriatic

skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor », *Clin Exp Immunol*, vol. 94, n° 2, 1993, p. 354-362.

31. NICKOLOFF, B. J., G. D. KARABIN, J. N. BARKER et coll. « Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis », *Am J Pathol*, vol. 138, n° 1, 1991, p. 129-140.
32. REICH, K., F. NESTLE et coll. « Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial », *Lancet*, vol. 366, 2005, p. 1367-1374.
33. ANTONI, C., G. KRUEGER, K. DE VLAM et coll. « Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of IMPACT 2 trial », *Ann Rheum Dis*, vol. 8, août 2005, p. 1150-1157, publication en ligne le 27 janvier 2005.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**REMICADE®\***  
(influximab)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de REMICADE® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de REMICADE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

REMICADE® est un médicament qui sert à traiter les formes modérées à graves de la polyarthrite rhumatoïde (en association avec le méthotrexate) et de la spondylarthrite ankylosante. Votre médecin a choisi de vous prescrire REMICADE® parce que vous êtes atteint(e) d'une forme modérée à grave de polyarthrite rhumatoïde évolutive. Votre médecin a choisi de traiter votre spondylarthrite ankylosante au moyen de REMICADE® parce que votre réponse aux autres traitements est insatisfaisante ou parce que vous les tolérez mal.

REMICADE® sert aussi à traiter le psoriasis en plaques modéré à grave. Votre médecin a choisi de vous prescrire REMICADE® parce que votre psoriasis en plaques continue d'évoluer malgré les autres traitements que vous avez reçus.

REMICADE® sert aussi à traiter le rhumatisme psoriasique évolutif. Votre médecin a choisi de vous prescrire REMICADE® parce que votre maladie continue d'évoluer malgré les autres traitements que vous avez reçus.

REMICADE® est aussi utilisé chez les adultes et les enfants atteints d'une forme modérée à grave de la maladie de Crohn ainsi que chez les adultes atteints d'une forme modérée à grave de colite ulcéreuse. Votre médecin a choisi de vous traiter au moyen de REMICADE® parce que votre maladie continue d'évoluer malgré les autres traitements que vous avez reçus.

#### Les effets de ce médicament :

Les chercheurs ont découvert que l'organisme des personnes atteintes de ces maladies produit en trop grande quantité une substance appelée « facteur de nécrose tumorale alpha » (ou TNF alpha). L'ingrédient actif de REMICADE® est l'influximab. L'influximab est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui reconnaît un seul genre de protéine et qui se lie uniquement à celle-ci. L'influximab est fabriqué à partir de protéines humaines et de protéines de souris.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous avez une infection grave, comme une septicémie (une infection dans le sang), un abcès ou la tuberculose, vous ne devez pas prendre REMICADE®.

Si vous êtes atteint(e) d'une insuffisance cardiaque modérée ou grave, vous ne devez pas prendre REMICADE®.

Si vous êtes allergique à l'influximab ou à un autre ingrédient de REMICADE® (polysorbate 80, phosphate de sodium et sucrose) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique aux protéines de souris, vous ne devriez pas prendre REMICADE®.

#### L'ingrédient médicamenteux :

Influximab

#### Les ingrédients non médicinaux importants :

Phosphate de sodium dibasique dihydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate et sucrose. Il ne renferme aucun agent de conservation.

#### Les formes posologiques :

REMICADE® est un médicament injectable. Il est offert sous forme de poudre lyophilisée pour injection intraveineuse en fioles à usage unique emballées individuellement; la teneur du produit est la suivante : 100 mg d'influximab.

#### Les endroits où vous recevrez votre perfusion :

Votre médecin décidera de l'endroit où vous recevrez votre perfusion. Le réseau BioAdvance® a été mis sur pied afin de faciliter l'administration de REMICADE® et offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du réseau BioAdvance® est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement pour l'administration des perfusions de REMICADE®. Pour toute question, veuillez communiquer avec votre médecin.

**Aviser tous les médecins qui vous prodiguent des soins que vous prenez REMICADE®.**

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Des infections graves, notamment la septicémie, la tuberculose et les infections opportunistes (par exemple, des infections à champignons, des infections virales et bactériennes généralisées) ont été signalées chez des patients, en particulier chez ceux de 65 ans et plus, recevant REMICADE® et des médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés. Avant d'entreprendre le traitement par REMICADE®, vous devez indiquer à votre médecin si vous avez une infection chronique, si vous avez déjà eu une infection à répétition ou si vous avez visité ou habité des régions où les infections appelées histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut atteindre les poumons ou d'autres parties du corps. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous êtes allé ou vous avez résidé. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez le traitement par REMICADE®, vous devez en avertir votre médecin immédiatement.

Vous devrez également indiquer à votre médecin si vous avez eu la tuberculose, si vous avez eu des contacts récemment avec des personnes possiblement atteintes de tuberculose ou si vous pensez que vous pourriez être vulnérable à la maladie. Dans ce cas, votre médecin vous fera subir des tests pour dépister la présence de tuberculose. Il est possible que votre médecin vous demande de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par REMICADE®.

Le traitement par REMICADE® doit être interrompu à l'apparition d'une infection grave ou d'une septicémie. Vous devez signaler à votre médecin tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes rappelant ceux de la grippe, ou douleur), et ce, pendant le traitement par REMICADE® ainsi que pour la période de 6 mois qui suivra la dernière perfusion. Si vous devez subir une opération, vous devez mentionner au médecin que vous prenez ou avez pris REMICADE®.

Des lymphomes et d'autres cancers pouvant entraîner la mort ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant pris des anti-TNF, y compris REMICADE®. Certains patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui ont été traités par REMICADE® ont présenté un type de cancer rare appelé lymphome hépatosplénique à cellules T. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer entraîne souvent la mort. Ces patients recevaient également des médicaments qu'on appelle azathioprine et 6-mercaptopurine. Si vous avez déjà eu un lymphome ou d'autres formes de cancers, ou si ces types de cancer apparaissent pendant le traitement par REMICADE®, vous devez en informer votre médecin.

L'apparition d'une forme de cancer du sang appelée « lymphome » chez des patients traités par REMICADE® ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population en général. Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou de spondylarthrite ankylosante traitées depuis longtemps – tout particulièrement celles dont la maladie est très évolutive – pourraient être plus sujettes aux lymphomes. Des cancers, autres qu'un lymphome, ont également été signalés. Chez des enfants et des adolescents qui prenaient des agents anti-TNF, des cas de cancers ont été signalés, y compris des types de cancers inhabituels, dont certains ont entraîné la mort. Pour les enfants et les adultes qui prennent des agents anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers peut augmenter. Les patients atteints d'une maladie respiratoire particulière appelée « maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) » pourraient être plus à risque d'être atteints d'un cancer s'ils reçoivent un traitement par REMICADE®. Si vous êtes atteint de MPOC, vous devez consulter votre médecin pour savoir si REMICADE® vous convient.

### Consultez votre médecin AVANT d'utiliser REMICADE® si vous présentez l'un des problèmes énumérés ci-après.

- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous êtes atteint(e) d'insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement par REMICADE®, votre médecin doit surveiller de près votre état cardiaque. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes habituels s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Réactions allergiques immédiates : Certains patients ayant reçu REMICADE® ont eu des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Certaines réactions peuvent survenir pendant la perfusion ou peu de temps après. Des patients ont déjà eu des réactions graves. Les symptômes d'une réaction allergique sont l'urticaire, la difficulté à respirer, les douleurs à la poitrine et la pression sanguine basse ou élevée. Votre médecin peut décider de mettre fin à votre traitement par REMICADE® en présence de réactions importantes. Il peut vous prescrire des médicaments pour traiter ces réactions.
- Réactions allergiques retardées : Certaines réactions allergiques peuvent survenir de 3 à 12 jours après la reprise du traitement par REMICADE®. Parmi les symptômes de ces réactions, mentionnons des douleurs aux muscles ou aux articulations accompagnées de fièvre ou d'une éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin dès leur apparition.
- Maladies du système nerveux : Si vous êtes atteint(e) d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques, de neuropathies, du syndrome de Guillain-Barré ou de convulsions, si l'on vous a diagnostiqué une névrite optique, ou si vous avez des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vue, vous devez en informer votre médecin. Certains patients ont signalé que la maladie du système nerveux qu'ils avaient s'était aggravée après qu'ils ont reçu REMICADE®.
- Maladie auto-immune : Certains patients traités par REMICADE® ont signalé l'apparition de symptômes rappelant une maladie auto-immune, le syndrome pseudolupique. Vous

devez prévenir votre médecin dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple des malaises ou des douleurs de longue durée à la poitrine, un essoufflement, des douleurs aux articulations ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras apparaissant après une exposition au soleil. Votre médecin évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement par REMICADE®.

- Lésions au foie : On a signalé de très rares cas de problèmes au foie chez des patients traités par REMICADE®. Les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes sont les suivants : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), coloration brun foncé de l'urine, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes, peu importe lequel.

- Photothérapie antérieure : Si vous avez déjà suivi une photothérapie (rayons ultraviolets ou lumière solaire et un médicament qui rend la peau sensible à la lumière) pour traiter un psoriasis, informez-en votre médecin. Dans le cadre des études cliniques, des cancers de la peau ont été observés plus fréquemment chez des personnes ayant déjà reçu une photothérapie.

- Problèmes sanguins : Dans certains cas, des patients traités au moyen d'agents anti-TNF peuvent présenter une diminution du nombre de cellules du sang. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre médecin.

- Hépatite B : Un traitement au moyen d'agents anti-TNF comme REMICADE® peut entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B chez les personnes porteuses du virus. Si vous avez (ou avez eu) une infection par le virus de l'hépatite B, ou si vous savez ou croyez que vous pourriez être porteur du virus, assurez-vous d'en informer votre médecin, car cela pourrait affecter sa décision d'amorcer ou de poursuivre un traitement par REMICADE®. Votre médecin devrait réaliser une analyse sanguine pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant d'amorcer un traitement par REMICADE®.

- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le médecin que vous avez reçu REMICADE®. On ignore si des médicaments comme REMICADE® peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par REMICADE®. Il est conseillé de faire donner aux enfants atteints de la maladie de Crohn tous les vaccins prévus au calendrier standard de vaccination avant l'instauration du traitement par REMICADE®.

- Grossesse, allaitement et reproduction :

Si vous croyez être enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez devenir enceinte, dites-le à votre médecin. Il vous aidera à décider si vous devez, ou non, recevoir REMICADE®. On ignore si REMICADE® peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard. Si vous avez un enfant et que vous avez reçu REMICADE® pendant votre grossesse, vous devez informer le médecin de votre traitement par REMICADE® avant de faire vacciner votre enfant.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent avoir des effets secondaires. Aucune étude n'a porté expressément sur les interactions entre REMICADE® et les autres médicaments. Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps que REMICADE®. Les patients qui ont participé aux études portant sur REMICADE® recevaient aussi des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA), du méthotrexate (MTX) et des aminosalicylés. D'ailleurs, on a remarqué que ceux qui prenaient des immunosuppresseurs, comme le méthotrexate, les corticostéroïdes, la mercaptopurine et l'azathioprine, couraient moins de risques de subir des réactions allergiques durant la perfusion de REMICADE®.

Avertissez votre médecin particulièrement si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). REMICADE® ne devrait pas être pris en même temps que l'anakinra ou l'abatacept.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle :

#### Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée de REMICADE® (influximab) est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines par la suite. REMICADE® devrait être administré avec du méthotrexate.

#### Spondylarthrite ankylosante

La posologie recommandée pour REMICADE® est de une perfusion intraveineuse initiale, suivie de perfusions supplémentaires 2 semaines et 6 semaines plus tard, puis toutes les 6 à 8 semaines par la suite.

#### Maladie de Crohn et maladie de Crohn avec fistulisation

##### Adultes

Chez les patients connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Dans le cas des patients dont la réponse demeure insatisfaisante, on peut envisager de porter la dose à 10 mg/kg au maximum.

##### Enfants

Chez les enfants connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On

recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

**Colite ulcéreuse**

Si vous souffrez de colite ulcéreuse, on vous administrera une première dose de 5 mg/kg de REMICADE®, puis la même dose 2 et 6 semaines plus tard. On vous fera ensuite une perfusion toutes les 8 semaines. Votre médecin, après avoir vérifié comment vous réagissez au traitement par REMICADE®, pourrait modifier votre dose.

**Rhumatisme psoriasique :**

La dose recommandée de REMICADE® est de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. Si vous ne répondez pas au traitement au bout de 24 semaines, vous ne devriez recevoir aucune autre perfusion de REMICADE®.

**Psoriasis en plaques :**

La dose recommandée de REMICADE® est de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. Si vous ne répondez pas adéquatement au traitement au bout de 14 semaines, après les perfusions des semaines 0, 2 et 6, vous ne devriez recevoir aucune autre perfusion de REMICADE®.

**Surdosage :**

Des doses uniques pouvant atteindre 20 mg/kg ont été administrées sans qu'on observe d'effet toxique direct. En cas de surdosage, on recommande de surveiller chez le patient d'éventuels signes ou symptômes de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer sur-le-champ le traitement symptomatique qui s'impose.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Administration du médicament :**

REMICADE® vous sera administré par un professionnel de la santé, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine du bras. Ce mode d'administration est une perfusion. Si vous êtes atteint(e) de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, la perfusion durera environ 2 heures. Si vous êtes atteint(e) de polyarthrite rhumatoïde, les 3 premières perfusions dureront environ 2 heures, puis votre médecin pourra décider que les prochaines perfusions vous seront administrées sur une période de 1 heure. Pendant que vous recevrez le médicament, on surveillera l'apparition d'effets secondaires. Vous devrez rester sur place de 1 à 2 heures après la perfusion pour que l'on puisse continuer à vous surveiller.

Il se peut que votre médecin vous demande de prendre d'autres médicaments en même temps que REMICADE®.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Certains patients ont dû arrêter leur traitement par REMICADE® en raison d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants comprenaient l'essoufflement, les éruptions cutanées et les maux de tête.

Parmi les effets secondaires qui n'ont pas été mentionnés dans ce dépliant, citons les douleurs abdominales, les maux de dos, la toux, la diarrhée, les étourdissements, la fatigue, les démangeaisons, la douleur, les infections des voies respiratoires supérieures (par exemple, bronchite, sinusite, rhume, mal de gorge), les maux d'estomac et les infections urinaires.

REMICADE® peut causer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Vous devez prévenir votre médecin dès que vous éprouvez une réaction indésirable, qu'elle ait été ou non mentionnée dans ce dépliant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Infections sérieuses : symptômes de fièvre, grande fatigue, toux ou symptômes rappelant ceux de la grippe.		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la perfusion de REMICADE® ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaison), la difficulté à respirer, les douleurs à la poitrine et l'augmentation ou la diminution de la pression sanguine. Certains peuvent aussi apparaître de 3 à 12 jours après la perfusion de REMICADE®, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		√	
Peu fréquent	Lésions au foie : parmi les signes de tels problèmes, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urine de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue.	√	
	Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous étiez atteint(e) d'insuffisance cardiaque congestive (une maladie du cœur), votre médecin devra vous surveiller de près. Apparition ou aggravation de symptômes liés à votre maladie du cœur, y compris l'essoufflement et l'enflure des chevilles ou des pieds.	√	
	Problèmes sanguins : symptômes de fièvre qui persistent, formation de bleus ou saignements spontanés, grande pâleur.	√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision, une faiblesse des bras ou des jambes et un engourdissement ou une sensation de fourmillement dans n'importe quelle partie du corps.		√	
Affections malignes : si vous avez déjà eu un lymphome ou un autre type de cancer, ou que de tels cancers apparaissent pendant le traitement par REMICADE®.		√	
Lupus : Parmi les symptômes possibles, on compte les sensations de malaise ou de douleur dans la poitrine qui persistent, l'essoufflement, les douleurs aux articulations, ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'intensifie au soleil.		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de REMICADE®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

REMICADE® doit être entreposé dans son emballage d'origine au réfrigérateur tant qu'il n'est pas utilisé. Il doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants. La fiole doit demeurer scellée jusqu'à son utilisation. Seul un professionnel de la santé peut préparer le médicament et vous l'administrer. Il ne doit pas être utilisé après la date de péremption.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou
  - par la poste à :
    - Programme Canada Vigilance
    - Santé Canada
    - Indice postal 0701E
    - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

Pour obtenir des renseignements concernant le réseau BioAdvance®, communiquez avec le Service de l'information médicale de Janssen Inc., au 1 888 599-6929.

Ce dépliant a été préparé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : août 2011

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : [www.janssen.ca](http://www.janssen.ca) ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc. au : 1 888 599-6929.