

# MONOGRAPHIE

## AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrREMSIMA<sup>MC</sup>**

(infliximab pour injection)

Poudre pour solution, stérile et lyophilisée, 100 mg/fiole, perfusion intraveineuse

### **Norme reconnue**

Modulateur de la réponse biologique

Fabriqué par:  
Celltrion, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon  
Corée du Sud  
22014

Date de l'approbation initiale :  
15 janvier 2014

Date de révision : 28 juin 2024

Importé et distribué par :  
Celltrion Healthcare Canada Ltd.  
121 King St. West,  
Suite #1010, Toronto,  
Ontario M5H 3T9,  
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 286759

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

- La présente monographie de produit a été mise à jour pour la rendre conforme au modèle de monographie de produits biosimilaires.
- La section des essais cliniques a été mise à jour pour y ajouter des données issues des études cliniques sur REMSIMA<sup>MC</sup> et REMICADE<sup>®</sup>.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>7</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET les PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>	<b>8</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>8</b>
4.1 Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.2 Administration	11
4.3 Reconstitution	12
4.4 Dose oubliée	13
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>13</b>
<b>6 Formes PHARMACEUTIQUES, TENEURS, composition et conditionnement</b>	<b>13</b>
<b>7 DESCRIPTION</b>	<b>14</b>
<b>8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>14</b>
8.1 Populations particulières	오류! 책갈피가 정의되어 있지 않습니다.
8.1.1 Femmes enceintes	오류! 책갈피가 정의되어 있지 않습니다.
8.1.2 Femmes qui allaitent	24
8.1.3 Enfants (6-17 ans)	24
8.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus)	25
<b>9 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>25</b>
9.1 Aperçu des effets indésirables	25
9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	26

9.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	45
9.4	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives.....	46
9.5	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants	47
9.6	Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation .....	50
<b>10</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>51</b>
10.1	Aperçu .....	51
10.2	Interactions médicament-médicament .....	51
10.3	Interactions médicament-aliment .....	52
10.4	Interactions médicament-plante médicinale.....	52
10.5	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	52
<b>11</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>52</b>
11.1	Mode d'action .....	52
11.2	Pharmacodynamie.....	53
11.3	Pharmacocinétique .....	55
<b>12</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>56</b>
<b>13</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>57</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>58</b>
<b>14</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>58</b>
<b>15</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS.....</b>	<b>58</b>
15.1	Conception des essais comparatifs et aspects démographiques des études	58
15.2	Résultats.....	61
15.2.1	Études comparatives de biodisponibilité ... 오류! 책갈피가 정의되어 있지 않습니다.	
15.2.1.1	Pharmacocinétique .....	61
15.2.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité .....	62
15.2.2.1	Efficacité .....	62
15.2.2.2	Innocuité .....	63
15.2.2.3	Immunogénicité .....	63
<b>16</b>	<b>PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES</b>	<b>65</b>

16.1	Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques .....	65
16.2	Toxicologie comparative .....	71
<b>17</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>73</b>
<b>18</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>134</b>
<b>19</b>	<b>MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>137</b>
	<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>138</b>

REMSIMA<sup>MC</sup> (infliximab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à REMICADE<sup>®</sup>.

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre REMSIMA<sup>MC</sup> et le médicament biologique de référence REMICADE<sup>®</sup>.

REMSIMA<sup>MC</sup> (infliximab pour injection) 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 atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou sévère;
- pour la réduction des signes et des symptômes, et pour l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui présentent une intolérance ou qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements standard;
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique, la cicatrisation de la muqueuse et la réduction du recours à un traitement par corticostéroïdes chez les adultes atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement par corticostéroïdes et/ou aminosalicylés. REMSIMA<sup>MC</sup> peut être administré seul ou en association avec un traitement standard;
- pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. corticostéroïdes et/ou aminosalicylés et/ou immunosuppresseurs). L'innocuité et l'efficacité d'REMSIMA<sup>MC</sup> 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 qui n'ont pas répondu à un traitement standard complet et approprié;
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique, la cicatrisation de la muqueuse et la réduction ou l'arrêt d'un traitement par corticostéroïdes chez les adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs);
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). L'innocuité et l'efficacité d'REMSIMA<sup>MC</sup> n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans;
- 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 évolutive et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique;

- pour le traitement des adultes qui sont atteints de psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée ou élevée et candidats à un traitement à action générale. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré, REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit 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.

**REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit être utilisé que par des médecins ayant des connaissances suffisantes 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 et une compréhension approfondie des marges d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.**

### 1.1 Enfants

REMSIMA<sup>MC</sup> est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard. REMSIMA<sup>MC</sup> est également indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). En général, les manifestations indésirables observées chez les enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient l'infliximab pour injection étaient semblables à celles observées chez les patients adultes atteints respectivement des mêmes maladies. Il est important de noter qu'au cours de l'essai de phase III (REACH) mené 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 INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn, Effets indésirables chez les enfants, Colite ulcéreuse; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

L'innocuité et l'efficacité d'REMSIMA<sup>MC</sup> n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn, de même que chez les enfants de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité d'REMSIMA<sup>MC</sup> chez les enfants atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

### 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

D'après les résultats des études cliniques, l'utilisation de l'infliximab pour injection chez les personnes âgées ne serait associée à aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité.

Dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (ATTRACT) et ceux sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée en matière d'efficacité ou d'innocuité entre, d'une part, les 181 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et les

75 patients atteints de psoriasis en plaques, tous âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les patients plus jeunes. Toutefois, en comparaison avec les patients plus jeunes, la fréquence des manifestations indésirables graves a été plus élevée chez les sujets âgés de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par l'infliximab pour injection que dans les groupes témoins. La population des études cliniques portant sur l'utilisation de l'infliximab pour injection dans les cas de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique ne comptait pas assez de patients de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. Les infections étant en général plus fréquentes dans la population âgée, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Infections**).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

REMSIMA<sup>MC</sup> est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, *voir* **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- Dans les cas d'infections sévères comme la sepsie, les abcès, la tuberculose et les infections opportunistes (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'infections**).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou sévère (de classe III ou IV selon la NYHA) (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Insuffisance cardiaque congestive**).
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab pour injection, à d'autres protéines murines ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### RISQUE D'INFECTIONS

Des cas de tuberculose (principalement sous la forme disséminée ou extrapulmonaire), d'infection fongique invasive et d'autres infections opportunistes ont été signalés chez des patients recevant l'infliximab pour injection. Certaines de ces infections se sont révélées fatales.

Avant d'instaurer un traitement par REMSIMA<sup>MC</sup>, il faut s'assurer que le patient n'est atteint d'aucune forme de tuberculose (y compris une forme latente). Pour ce faire, on procédera à une anamnèse détaillée précisant les antécédents personnels de tuberculose, les éventuels contacts antérieurs avec une personne atteinte de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, c'est-à-dire l'intradermo-réaction à la tuberculine et la radiographie pulmonaire (au besoin), devront être réalisés chez tous les patients. Rappelons aux médecins qui songent à prescrire REMSIMA<sup>MC</sup> qu'il est possible d'obtenir un « faux négatif » au test à la tuberculine, notamment chez des patients sévèrement malades ou immunocompromis. En présence de tuberculose latente, le traitement de cette affection doit être instauré avant de commencer un traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'infections*).

##### Lymphome hépatosplénique à cellules T

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, on a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités au moyen d'un inhibiteur du TNF, dont l'infliximab pour injection. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF ou juste avant un tel traitement. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par l'infliximab pour injection sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse*).

##### Affections malignes chez les enfants

Des lymphomes et d'autres affections malignes, dont l'issue a parfois été fatale, ont été rapportés chez des enfants et des adolescents traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse*).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Posologie recommandée et ajustement posologique



Pour connaître la durée de la perfusion intraveineuse recommandée pour chacune des indications décrites ci-dessous, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**.

### Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> (infliximab pour injection) est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg, 2 et 6 semaines après l'administration de la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. REMSIMA<sup>MC</sup> doit être administré avec du méthotrexate. En cas de réponse insatisfaisante, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg et/ou de traiter le patient aussi souvent que toutes les 4 semaines. On ignore la durée de traitement nécessaire à l'obtention d'une réponse après l'augmentation de la dose. Toutefois, des doses plus élevées d'REMSIMA<sup>MC</sup> ont été associées à une proportion légèrement plus importante de patients présentant des manifestations 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).

### Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg, 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis toutes les 6 à 8 semaines par la suite.

### Colite ulcéreuse

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> chez les patients adultes et les enfants ( $\geq 6$  ans) atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie de doses de 5 mg/kg toutes les 8 semaines par la suite. Chez certains patients adultes, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg pour maintenir la réponse clinique et la rémission. Certains patients adultes ne tireront aucun avantage thérapeutique d'une augmentation de la dose. En plus de l'évaluation clinique du médecin, la mesure des creux sériques d'infliximab et des titres d'anticorps anti-infliximab doit être prise en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

### Maladie de Crohn

#### Adultes

La dose recommandée de REMSIMA<sup>MC</sup> dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Chez les patients dont la réponse n'est pas satisfaisante, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg. Certains patients adultes ne tireront aucun avantage thérapeutique d'une augmentation de dose. En plus de l'évaluation clinique du médecin, la mesure des creux sériques d'infliximab et des titres d'anticorps anti-infliximab doit être prise en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> dans le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Les patients qui n'auront pas répondu favorablement au traitement à la semaine 14 sont peu susceptibles d'y répondre même si on continue de leur administrer ce médicament. Dans de tels cas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par REMSIMA<sup>MC</sup>. Chez les patients qui répondent au traitement dans un premier temps, puis qui cessent de le faire, une augmentation de la dose d'REMSIMA<sup>MC</sup> à 10 mg/kg peut être envisagée. Dans l'essai clinique ACCENT II, parmi les patients qui ne répondaient plus au traitement par l'infliximab pour injection avec une dose de 5 mg/kg, mais qui y ont répondu à nouveau par suite de l'augmentation de la dose à 10 mg/kg d'infliximab pour injection, la plupart ont répondu après 1 dose de 10 mg/kg et tous ont répondu après 2 doses.

## Enfants

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> chez les enfants ( $\geq 9$  ans) atteints de la maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Les patients qui n'auront pas répondu au traitement à la semaine 14 sont peu susceptibles d'y répondre même si l'on continue à leur administrer ce médicament. Dans de tels cas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement avec REMSIMA<sup>MC</sup>.

## Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires similaires, 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. REMSIMA<sup>MC</sup> peut être utilisé avec ou sans méthotrexate. Si un patient ne répond pas au traitement après 24 semaines, aucune autre perfusion d'REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit être administrée.

## Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'REMSIMA<sup>MC</sup> est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg, 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Si la réponse au traitement n'est pas satisfaisante à la semaine 14, après les perfusions des semaines 0, 2 et 6, aucune autre perfusion d'REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit être administrée.

## Populations particulières

### Insuffisance rénale

L'infliximab pour injection n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée (*voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières***).

### Insuffisance hépatique

L'infliximab pour injection n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée (*voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières***).

La perfusion doit être administrée sur une période d'au moins 2 heures. Tous les patients qui reçoivent REMSIMA<sup>MC</sup> doivent faire l'objet d'une observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion, afin de surveiller l'apparition de tout effet secondaire. Il faut avoir à disposition un équipement d'urgence comprenant de l'adrénaline, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et du matériel d'intubation (*voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion***).

Le programme d'aide aux patients sous REMSIMA a été établi afin de faciliter l'administration d'REMSIMA<sup>MC</sup>. Les cliniques du programme d'aide aux patients sous REMSIMA sont composées de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions d'REMSIMA<sup>MC</sup> et sont disponibles partout au Canada. Pour obtenir des renseignements sur le programme, veuillez composer le 1-844-466-6627.

## 4.2 Administration

### Utiliser une technique aseptique.

Les fioles d'REMSIMA<sup>MC</sup> ne contiennent pas d'agents de conservation antibactériens. Par conséquent, après la reconstitution, les fioles doivent être utilisées immédiatement; elles ne peuvent pas être perforées ou conservées. Le diluant utilisé pour la reconstitution est de l'eau stérile pour préparations injectables USP (10 mL). Une fois la solution reconstituée, la dose totale doit être de nouveau diluée avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables USP afin d'obtenir 250 mL de solution. La concentration de la solution à perfuser devrait être comprise entre 0,4 et 4 mg/mL. Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion d'REMSIMA<sup>MC</sup> dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles d'REMSIMA<sup>MC</sup> nécessaires. Chaque fiole d'REMSIMA<sup>MC</sup> contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution REMSIMA<sup>MC</sup> reconstituée nécessaire.
2. Reconstituer le contenu de chaque fiole d'REMSIMA<sup>MC</sup> avec 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. Introduire 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 5 minutes. La solution doit être incolore ou d'un jaune pâle et opalescente; l'infliximab étant une protéine, quelques particules translucides peuvent se former. Si des particules opaques, un changement de couleur ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.

3. Diluer le volume total de la solution REMSIMA<sup>MC</sup> reconstituée avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables USP afin d'obtenir 250 mL de solution. Pour ce faire, retirer 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 le volume équivalant au volume de la solution REMSIMA<sup>MC</sup> reconstituée nécessaire. Ajouter lentement le volume total de la solution REMSIMA<sup>MC</sup> reconstituée dans la fiole ou le 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, la solution doit être administrée sur une période d'au moins 2 heures.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la durée recommandée d'administration de la perfusion est d'au moins 2 heures chez les patients qui n'ont encore jamais été traités par REMSIMA<sup>MC</sup>. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont bien toléré les 3 premières perfusions d'REMSIMA<sup>MC</sup> administrées sur une période d'au moins 2 heures, le médecin traitant peut, à sa discrétion, envisager l'administration des perfusions suivantes (même dose) sur une période d'au moins 1 heure (*voir ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Polyarthrite rhumatoïde et EFFETS INDÉSIRABLES*, Réactions liées à la perfusion). L'innocuité des perfusions accélérées administrées à raison de plus de 6 mg/kg n'a pas été étudiée.

Utiliser uniquement une tubulure de perfusion munie d'un filtre intégré stérile apyrogène et à faible fixation protéinique (dimensions des pores : 1,2 µm ou moins). Jeter toute portion inutilisée de la solution.

5. Avant l'utilisation, il faut examiner visuellement les produits médicamenteux destinés à une administration parentérale lorsque la solution et son contenant le permettent, afin de s'assurer qu'ils sont exempts de particules et qu'ils n'ont pas changé de couleur. Si des particules opaques, un changement de couleur ou des corps étrangers sont visibles, la solution ne doit pas être utilisée.
6. Aucune étude de compatibilité physique et biochimique visant à évaluer la coadministration d'REMSIMA<sup>MC</sup> avec d'autres agents n'a été réalisée. REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit pas être administré en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.

### 4.3 Reconstitution

Tableau – Reconstitution

Volume de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la 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	250 mL  Une fois la solution reconstituée, le volume total doit être de nouveau dilué avec du	Entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL

		chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables USP, afin d'obtenir 250 mL de solution	
--	--	---	--

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion d'REMSIMA<sup>MC</sup> dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution et sa dilution, à moins qu'elle soit préparée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées (*voir CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT et PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT*).

#### 4.4 Dose oubliée

Il est important que le patient reçoive chaque dose prévue de ce médicament, tel que prescrit. S'il oublie ou manque un rendez-vous, il doit communiquer avec son médecin sans tarder afin qu'un nouveau schéma d'administration soit établi.

## 5 SURDOSAGE

Des doses uniques d'infliximab pour injection 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 l'apparition d'éventuels signes ou symptômes de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement le traitement symptomatique qui s'impose.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner tant le nom commercial que la dénomination générique (ingrédient actif), de même que d'autres identificateurs distinctifs du produit tels que l'identification numérique de la drogue (DIN) et le numéro de lot du produit délivré.

**Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour solution / 100 mg / fiole	Phosphate de sodium dibasique dihydraté, polysorbate 80, phosphate de sodium monobasique monohydraté, sucrose

REMSIMA<sup>MC</sup> (infliximab pour injection) 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.

Le concentré lyophilisé REMSIMA<sup>MC</sup> (infliximab pour injection) pour injection intraveineuse est offert en fioles à usage unique emballées individuellement. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab.

## 7 DESCRIPTION

REMSIMA<sup>MC</sup> (infliximab pour injection) est un produit biosimilaire de REMICADE®. Il est formé d'un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (immunoglobuline G1) qui se fixe avec une grande affinité au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) humain.

REMSIMA<sup>MC</sup> est présenté sous forme de poudre lyophilisée blanche, conditionnée dans une fiole de verre borosilicaté de type 1 fermée avec un bouchon en butyl caoutchouc à double prise d'air de 20 mm, recouvert d'une capsule à ouverture par soulèvement de type flip-off. Le lyophilisat est reconstitué avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, ce qui donne une solution d'infliximab pour injection à 10 mg/mL ayant un pH de 7,2. Chaque fiole fournit une dose unique de 100 mg d'infliximab, l'ingrédient actif. Une fiole à dose unique d'REMSIMA<sup>MC</sup> renferme les composants suivants : infliximab, sucrose, phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique dihydraté et polysorbate 80.

## 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.

### Risque d'infections

**Des cas graves d'infections d'origine bactérienne (y compris de sepsie et de pneumonie) ou d'infections fongiques invasives, 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 graves chez des patients recevant l'infliximab pour injection ont été contractées alors que les patients recevaient un traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie, pouvait les prédisposer aux infections.**

**REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection évolutive d'importance clinique, y compris la tuberculose. La prudence est de mise lorsqu'on envisage de prescrire REMSIMA<sup>MC</sup> à des patients atteints d'une infection chronique ou ayant eu des infections à répétition. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant et après le traitement afin de déceler tout signe et symptôme d'infection. Toute nouvelle infection mérite une surveillance étroite. Si une infection grave se manifeste, l'arrêt du traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> s'impose (voir 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 l'infliximab pour injection. Dans le cas des patients ayant résidé ou voyagé dans des régions où l'histoplasmose, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sévit à l'état endémique, il**

**importe de bien peser les risques en regard des avantages du traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> avant d'instaurer ou de poursuivre celui-ci.**

### **Infection fongique invasive**

Lorsqu'une affection systémique grave survient chez des patients traités par REMSIMA<sup>MC</sup>, une infection fongique invasive, telle qu'aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasme, coccidioïdomycose ou blastomycose, doit être soupçonnée. Ce type d'infection peut se présenter sous une forme disséminée plutôt que localisée, et le résultat du test antigène-anticorps peut être négatif chez certains patients présentant une infection 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 spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives et doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique sévère et des risques liés au traitement antifongique.

### **Tuberculose**

Des cas de tuberculose évolutive sont survenus chez des patients recevant l'infliximab pour injection pendant ou après un traitement contre une tuberculose latente. Les patients traités par REMSIMA<sup>MC</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 latente. La possibilité d'une tuberculose non diagnostiquée doit être envisagée, particulièrement chez les patients qui ont immigré de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, chez les patients qui ont voyagé dans de tels pays et les patients qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. Avant l'instauration du traitement par REMSIMA<sup>MC</sup>, tous les patients doivent faire l'objet d'une anamnèse rigoureuse. 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 l'infliximab pour injection. On doit envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose évolutive ou latente et chez qui le traitement adéquat de cette affection 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. La décision d'instaurer un traitement antituberculeux chez ces patients doit être prise uniquement après consultation d'un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose et doit tenir compte à la fois du risque de tuberculose latente et des risques liés au traitement antituberculeux.

### **Infections opportunistes**

Des infections opportunistes causées par des organismes bactériens, mycobactériens, fongiques invasifs, viraux ou parasites, notamment l'aspergillose, la blastomycose, la candidose, la coccidioïdomycose, l'histoplasme, la légionellose, la listériose, la pneumocystose et la tuberculose, ont été signalées lors de traitements par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. La forme disséminée de la maladie était plus fréquente que la forme localisée.

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

Des infections graves et des neutropénies ont été observées lors d'études cliniques au cours desquelles l'anakinra et un autre agent anti-TNF $\alpha$ , l'éta nercept, étaient administrés de façon concomitante sans qu'aucun avantage clinique supplémentaire n'ait été mis en évidence comparativement à l'administration d'éta nercept seul. Étant donné la nature des manifestations indésirables observées lors de l'administration concomitante d'éta nercept et d'anakinra, des effets toxiques similaires pourraient résulter de l'administration concomitante d'anakinra et d'autres agents anti-TNF $\alpha$ . Par conséquent, l'administration concomitante d'REMSIMA<sup>MC</sup> et d'anakinra n'est pas recommandée.

### **Administration concomitante d'REMSIMA<sup>MC</sup> et d'abatacept**

Dans les 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 avantage clinique supplémentaire, comparativement à l'administration d'agents anti-TNF seuls. En raison de la nature des manifestations indésirables observées lors de l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept, l'administration concomitante d'REMSIMA<sup>MC</sup> et d'abatacept n'est pas recommandée.

### **Administration concomitante avec d'autres agents biologiques**

Nous ne disposons pas de données suffisantes sur l'utilisation concomitante d'REMSIMA<sup>MC</sup> et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'REMSIMA<sup>MC</sup>. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser REMSIMA<sup>MC</sup> en concomitance avec ces agents biologiques en raison du risque accru d'infection.

### **Changement d'agent biologique**

Quand on remplace un agent biologique par un autre, il importe de continuer à surveiller les patients, car le chevauchement des activités biologiques pourrait augmenter davantage le risque d'infection.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

Des affections malignes, parfois fatales, ont été signalées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes ayant reçu un traitement par des agents anti-TNF (instauration du traitement avant ou à l'âge de 18 ans), y compris l'infliximab pour injection. Environ la moitié de ces cas étaient des lymphomes, y compris des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens. Parmi les autres cas, on comptait diverses affections malignes, dont certaines étaient des affections malignes rares habituellement associées à une immunosuppression, et des affections malignes qui ne sont pas observées généralement chez les enfants et les adolescents. Les affections malignes sont survenues après une période médiane de 30 mois (min.-max. : de 1 à 84 mois) suivant l'administration de la première dose du traitement par les inhibiteurs du TNF. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en



concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation et proviennent de diverses sources, y compris de registres et de rapports spontanés de pharmacovigilance.

## **Lymphome**

Des lymphomes ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. Au cours des essais cliniques, l'incidence des lymphomes a été plus élevée chez les patients traités par infliximab pour injection que l'incidence escomptée dans la population en général. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie fortement évolutive et/ou qui sont exposés de manière chronique à des agents immunosuppresseurs, pourraient être exposés à un risque plus élevé de lymphome que la population en général (ce risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même s'ils ne reçoivent aucun anti-TNF. On ne connaît pas le rôle que pourraient jouer les anti-TNF dans le développement d'une affection maligne.

## **Lymphome hépatosplénique à cellules T**

Depuis la commercialisation du produit, des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement par de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec ou juste avant un inhibiteur du TNF. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par l'infliximab pour injection sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. 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 l'infliximab pour injection. Avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> chez un patient 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. Le lien de causalité entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement par l'infliximab pour injection demeure incertain.

## **Leucémie**

Depuis la commercialisation du produit, des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'utilisation d'un inhibiteur du 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 pourraient présenter un risque plus élevé (environ 2 fois plus élevé) d'être atteints d'une leucémie que la population en général.

## **Affections malignes autres qu'un lymphome**

Dans le volet comparatif d'essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes (autres que le lymphome et que le cancer de la peau [à l'exception des mélanomes]) chez les patients recevant ces anti-TNF que chez les sujets témoins (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**,

**Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs**). Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par l'infliximab pour injection était semblable à celui escompté dans la population en général, alors qu'il était plus bas que prévu chez les sujets témoins.

Lors d'un essai clinique exploratoire évaluant l'utilisation de l'infliximab pour injection chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou sévère, on a observé un plus grand nombre d'affections malignes chez les patients qui ont reçu l'infliximab pour injection que chez les sujets témoins. Tous ces patients avaient des antécédents de tabagisme lourd.

### **Cancer du col de l'utérus**

Une étude de cohorte rétrospective de population utilisant les données des registres de santé nationaux suédois a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées avec de l'infliximab pour injection par comparaison avec des patientes n'ayant jamais été traitées par des produits biologiques ou avec la population générale, y compris des patientes âgées de plus de 60 ans. Une relation de causalité entre l'infliximab pour injection et le cancer du col de l'utérus ne peut pas être exclue. Un dépistage périodique doit continuer à être effectué chez les femmes traitées par REMSIMA<sup>MC</sup>, y compris celles âgées de plus de 60 ans.

### **Cancers de la peau**

Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation*). Un examen de la peau à intervalles réguliers est recommandé pour tous les patients, notamment ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

Les patients atteints de psoriasis doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler tout cancer de la peau à l'exception des mélanomes, notamment les patients ayant fait l'objet d'un traitement prolongé par photothérapie. Au cours de la phase d'entretien des essais cliniques sur l'infliximab pour injection, les cas de cancer de la peau à l'exception des mélanomes étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités par photothérapie (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs*).

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans le développement 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 un tel traitement chez les patients qui développent une affection maligne (*voir EFFETS INDÉSIRABLES – Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs*).

Aucune étude à long terme permettant d'évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab pour injection 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 études 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 et/ou d'activation des tumeurs.

### **Appareil cardiovasculaire**

**Des doses supérieures à 5 mg/kg ne doivent pas être administrées aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). REMSIMA<sup>MC</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). L'état des patients doit être étroitement surveillé, et le traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> ne doit pas être poursuivi en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation de tels symptômes (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Insuffisance cardiaque congestive).**

Les résultats d'une étude à répartition aléatoire évaluant l'utilisation de l'infliximab pour injection chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (de classe III/IV selon la NYHA) semblait indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement par l'infliximab pour injection à la dose de 10 mg/kg et un taux plus élevé de manifestations cardiovasculaires indésirables chez les patients ayant reçu un traitement par l'infliximab pour injection aux doses de 5 et de 10 mg/kg.

### **Système hématopoïétique/Sang**

Des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombocytopenie ont été signalés chez des patients recevant un traitement par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. On doit faire preuve de prudence quand des patients sous REMSIMA<sup>MC</sup> ont des antécédents de cytopénies importantes ou présentent de telles affections. Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (p. ex., fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). Si d'importantes anomalies hématologiques sont confirmées, l'arrêt du traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> doit être envisagé.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Les données de pharmacovigilance sur l'infliximab pour injection font état de cas de jaunisse et d'hépatite non infectieuse dont certains avec des caractéristiques d'hépatite auto-immune. Quelques cas isolés d'insuffisance hépatique s'étant soldés par une transplantation du foie ou un décès se sont également produits. Aucun lien de cause à effet n'a été établi entre ces manifestations et l'utilisation de l'infliximab pour injection. Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique doivent être examinés afin de déterminer s'il y a ou non une atteinte hépatique. En présence d'une jaunisse et/ou d'une hausse des taux d'ALT correspondant à au moins 5 fois la limite supérieure normale, le traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> doit être immédiatement interrompu et un examen plus approfondi des signes anormaux doit être mené. Comme cela a été le cas avec d'autres agents immunosuppresseurs, on a observé des cas, quoique très rares, de réactivation du virus de l'hépatite B chez certains patients traités par l'infliximab pour injection qui étaient des porteurs chroniques de ce virus (séropositifs au test de détection de l'antigène de surface). Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être effectué avant d'instaurer un traitement par des immunosuppresseurs, y compris REMSIMA<sup>MC</sup>. Chez les patients séropositifs pour l'antigène de surface du VHB, la consultation d'un médecin possédant des compétences dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Les patients qui sont des porteurs chroniques du VHB doivent être correctement évalués avant l'instauration du traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> et

surveillés de près pendant le traitement ainsi que pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

### **Systeme 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, REMSIMAMC doit être administré comme traitement d'entretien régulier après un traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6 (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

### **Réactions d'hypersensibilité**

L'utilisation de l'infliximab pour injection a été associée à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. Ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et/ou le bronchospasme, l'œdème laryngé et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab pour injection ou au cours des 2 heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des réactions évoquant la maladie sérique ont été observées de 3 à 12 jours après la perfusion chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de polyarthrite rhumatoïde qui avaient repris un traitement par l'infliximab pour injection après une longue interruption. Les symptômes associés à ces réactions comprennent la fièvre, les éruptions cutanées, les céphalées, les maux de gorge, les myalgies, les polyarthralgies, l'œdème du visage et des mains et/ou 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 l'infliximab sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Le traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> doit être interrompu en présence d'une réaction sévère. Par ailleurs, on doit avoir à sa disposition des médicaments adéquats pour traiter immédiatement des réactions d'hypersensibilité éventuelles (par exemple, de l'acétaminophène, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et/ou de l'épinéphrine) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion*).

Au cours des essais cliniques, l'infliximab pour injection 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 une période de 15 semaines à 2 ans sans administration n'a pas été déterminé avec exactitude (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité retardées / Réactions consécutives à la réadministration de l'infliximab pour injection*).

#### **Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de l'infliximab pour injection**

Dans un essai clinique sur la polyarthrite rhumatoïde, durant lequel des sujets recevaient une faible dose de méthotrexate, et, dans un essai clinique sur le psoriasis, un traitement d'induction consistant en l'administration de trois doses d'infliximab pour injection après une période sans traitement a entraîné une incidence plus élevée de réactions graves et sévères liées à la perfusion au cours de la phase de réinduction que ce qui avait été signalé lors d'essais sur la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn durant lesquels une période sans traitement était suivie d'un traitement d'entretien régulier sans phase de 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. Après une période sans traitement, il n'est donc pas recommandé de réadministrer un traitement par l'infliximab pour injection avec une phase de réinduction (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de l'infliximab pour injection*).

Le programme d'aide aux patients sous REMSIMA a été établi afin de faciliter l'administration d'REMSIMA<sup>MC</sup>. Les cliniques du programme d'aide aux patients sous REMSIMA sont composées de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions d'REMSIMA<sup>MC</sup> et sont disponibles partout au Canada. Pour obtenir des renseignements sur le programme d'aide aux patients sous REMSIMA, veuillez composer le 1-844-466-6627.

### Auto-immunité

Le traitement par l'infliximab pour injection peut entraîner la formation d'auto-anticorps et l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par l'infliximab pour injection, ce traitement doit être interrompu (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique*).

### Immunogénicité

Le traitement par l'infliximab pour injection peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité*). Le résultat du test de détection des anticorps était positif chez environ 10 % des patients. La majorité d'entre eux présentaient un titre d'anticorps peu élevé.

Dans une étude de phase III sur la maladie de Crohn (SONIC) menée auprès de patients qui n'avaient jamais pris d'immunomodulateurs auparavant, l'apparition d'anticorps a été notée à la semaine 30 chez 14 % des patients qui recevaient de l'infliximab pour injection en monothérapie et chez 1 % de ceux qui recevaient de l'infliximab pour injection en association avec de l'azathioprine (AZA). Au cours des 50 premières semaines, des anticorps dirigés contre l'infliximab sont apparus respectivement chez 19 % et 2,5 % des patients. Parmi les 20 patients recevant l'infliximab pour injection en monothérapie qui sont devenus porteurs de ces anticorps au cours des 50 premières semaines, 10 ont présenté une réaction à la perfusion, dont l'une a été jugée grave. Aucun des 3 patients recevant de l'infliximab pour injection en association avec de l'AZA qui sont devenus porteurs de ces anticorps n'a présenté de réaction à la perfusion.

Par comparaison aux patients qui n'étaient pas porteurs d'anticorps, les patients qui présentaient ces anticorps avaient une probabilité plus forte de présenter des taux de clairance plus élevés, de moins bien répondre au traitement et d'avoir une réaction liée à la perfusion (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion*). Le taux de formation d'anticorps était plus faible chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et de rhumatisme psoriasique qui recevaient des immunosuppresseurs tels que la 6-mercaptopurine (6-MP), l'azathioprine (AZA) ou le méthotrexate (MTX). Toutefois, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile, le pourcentage de patients devenus porteurs d'anticorps anti-infliximab était élevé dans le groupe traité par 3 mg/kg d'infliximab pour injection en association avec du MTX (*voir Effets indésirables chez les enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile*).

À la suite de perfusions répétées d'infliximab pour injection, les concentrations sériques d'infliximab étaient plus élevées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui

recevaient du MTX en concomitance. Lors des 2 études de phase III sur le psoriasis (EXPRESS et EXPRESS II), l'infliximab pour injection a été administré comme traitement d'induction, puis comme traitement d'entretien, sans traitement concomitant par un immunosuppresseur. Au cours de ces études, environ 26,5 à 35,8 % des patients ayant reçu 5 mg/kg comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines pendant 1 an ont développé des anticorps. Ces pourcentages étaient plus élevés (jusqu'à 1,4 fois plus élevés) avec les autres schémas thérapeutiques (3 mg/kg toutes les 8 semaines, 3 mg/kg au besoin et 5 mg/kg au besoin). Malgré l'augmentation du taux de synthèse des anticorps, les taux de réactions liées à la perfusion observés au cours des 2 études de phase III (EXPRESS et EXPRESS II) chez les patients recevant une dose de 5 mg/kg en traitement d'induction suivie d'un traitement d'entretien toutes les 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 observés dans d'autres effectifs d'étude. Lors de l'étude de phase III portant sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2), au cours de laquelle les patients ont reçu une dose de 5 mg/kg d'infliximab pour injection avec ou sans MTX, 15,4 % des patients ont développé des anticorps anti-infliximab.

Les analyses d'immunogénicité sont généralement propres à chaque produit. La comparaison entre les taux d'anticorps anti-infliximab pour injection et les taux d'anticorps observés avec d'autres produits ou la comparaison de l'incidence des anticorps dans différents tests sans validation croisée n'est pas pertinente.

## **Vaccination**

Avant d'instaurer un traitement par REMSIMA<sup>MC</sup>, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination de tous les patients, conformément au calendrier de vaccination en vigueur.

## **Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques**

Nous disposons de données limitées sur la réponse à la vaccination par vaccins vivants et sur les infections consécutives à l'administration de vaccins renfermant des agents vivants chez les patients recevant un traitement anti-TNF. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en concomitance avec REMSIMA<sup>MC</sup>.

Un cas mortel d'infection disséminée par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) a été signalé chez un nourrisson ayant reçu le vaccin BCG après exposition in utero à l'infliximab pour injection. Il est recommandé d'attendre au moins six mois après la naissance avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab pour injection (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes*).

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques, tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation intravésicale de BCG pour le traitement du cancer), peuvent entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est déconseillé d'administrer ce type d'agents en concomitance avec REMSIMA<sup>MC</sup>.

## **Vaccins non vivants**

Dans un sous-groupe de patients de l'étude ASPIRE, les pourcentages de patients dont le titre d'anticorps mesuré après l'administration d'un vaccin polyvalent antipneumococcique avait doublé étaient similaires dans chaque groupe de traitement, ce qui indique que l'infliximab pour injection n'a pas eu d'effet sur la réponse immunitaire humorale indépendante des lymphocytes T.

## **Systeme nerveux**

L'infliximab pour injection, tout comme d'autres inhibiteurs du TNF, a été associé à des crises épileptiques et à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de manifestations radiologiques 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 y compris le syndrome de Guillain-Barré. Les prescripteurs doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser REMSIMA<sup>MC</sup> chez des patients atteints de tels troubles neurologiques et doivent cesser le traitement si ces troubles se manifestent.

Les médecins doivent informer les patients de l'existence d'une notice incluse dans l'emballage avec des renseignements destinés au patient, leur transmettre les renseignements qu'elle contient et s'assurer qu'ils sont bien compris.

## **Considérations périopératoires**

Nous ne disposons que de données limitées sur l'innocuité du traitement par l'infliximab pour injection chez les patients qui ont subi des interventions chirurgicales, y compris une arthroplastie. La longue demi-vie de l'infliximab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est envisagée. Un patient qui doit avoir recours à une chirurgie alors qu'il reçoit un traitement par REMSIMA<sup>MC</sup> doit faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler la présence d'infections, et des mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant.

## **Santé sexuelle/Reproduction**

On ignore si l'infliximab pour injection peut altérer la fertilité chez l'humain. Aucune altération de la fertilité n'a été relevée lors d'une étude de toxicité sur la fertilité et la reproduction en général, réalisée chez la souris et utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  murin.

## **Conduite automobile et utilisation de machinerie**

REMSIMA<sup>MC</sup> pourrait influencer légèrement sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration d'REMSIMA<sup>MC</sup> pourrait entraîner des étourdissements.

### **8.1 Populations particulières**

#### **8.1.1 Femmes enceintes**

Comme l'infliximab pour injection n'interagit pas de façon croisée avec le TNF $\alpha$  des espèces autres que les humains et les chimpanzés, aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec l'infliximab pour injection. On n'a noté aucun signe de toxicité maternelle,

d'embryotoxicité ou de tératogénicité lors d'une étude de toxicité sur le développement réalisée chez la souris et utilisant un anticorps analogue qui inhibe 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 utilisant 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 REMSIMA<sup>MC</sup> peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut altérer la capacité de reproduction. REMSIMA<sup>MC</sup> ne devrait être administré à une femme enceinte que s'il est jugé indispensable.

Comme tout autre IgG, l'infliximab traverse la barrière placentaire. L'infliximab pour injection a été retrouvé dans le sérum de nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois après la naissance. À la suite d'une exposition in utero à l'infliximab pour injection, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infection, y compris des infections disséminées pouvant se révéler mortelles (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques et Vaccins non vivants**).

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate pour ne pas devenir enceintes et continuer la contraception pendant au moins six mois après le dernier traitement par REMSIMA<sup>MC</sup>.

### 8.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'infliximab pour injection est excrété dans le lait maternel humain et, le cas échéant, s'il est absorbé de manière systémique après ingestion. Étant donné que les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel humain et compte tenu du risque d'effets indésirables lié à l'infliximab pour injection chez les enfants allaités, l'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de REMSIMA<sup>MC</sup>. Il faut décider de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, en fonction de l'importance du médicament pour l'état de santé de la mère.

### 8.1.3 Enfants (6-17 ans)

REMSIMA<sup>MC</sup> est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de maladie Crohn évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard. REMSIMA<sup>MC</sup> est également indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère qui ont obtenu une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). En général, les manifestations indésirables observées chez les enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab pour injection étaient semblables à celles observées chez les patients adultes atteints respectivement des mêmes maladies. Il est important de noter qu'au cours de l'essai REACH, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX (**voir INDICATIONS, Enfants; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn, Effets indésirables chez les enfants, Colite ulcéreuse, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE; pour de plus amples renseignements concernant le traitement des enfants, voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité, Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques et Vaccins non vivants, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE**



## **CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).**

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn, de même que chez les enfants de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection chez les enfants atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

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

Dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (ATTRACT) et ceux sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée en matière d'efficacité ou d'innocuité, entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques, tous âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, la fréquence des manifestations indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par l'infliximab pour injection que dans les groupes témoins. La durée moyenne du traitement par l'infliximab pour injection chez ces patients (154) était d'environ 50 semaines. La population des études cliniques portant sur l'utilisation de l'infliximab pour injection 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 traitement différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. L'incidence des infections est plus élevée dans la population âgée en général. De plus, l'incidence des infections graves chez les sujets de 65 ans et plus traités par l'infliximab pour injection 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections*).

## **9 EFFETS INDÉSIRABLES**

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé REMSIMA<sup>MC</sup> au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

### **9.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent tant lors des essais cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance sont les suivants : infections, réactions allergiques et réactions liées à la perfusion. D'après les mêmes sources, les effets indésirables du médicament signalés moins fréquemment, mais pouvant être graves et cliniquement pertinents comprennent les manifestations hépatobiliaires (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique*), les troubles de démyélinisation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux*) et les lymphomes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse*). Au cours des essais cliniques, les réactions liées à la perfusion (dyspnée, bouffées vasomotrices, céphalées et éruptions cutanées) représentaient une des causes les plus fréquentes d'abandon du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité*). Les manifestations indésirables ont été signalées plus souvent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient la dose de 10 mg/kg que chez ceux qui recevaient celle de 3 mg/kg. Toutefois, aucune différence n'a été observée dans la fréquence des manifestations 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.

## 9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

### Description des sources de données

Les données décrites dans ce document rendent compte de l'utilisation de l'infliximab pour injection chez 5561 patients au cours d'études adéquatement menées et rigoureusement contrôlées. L'infliximab pour injection a été étudié principalement dans le cadre d'essais comparatifs contre placebo et à double insu menés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (1 304 patients exposés), de polyarthrite rhumatoïde juvénile (117 patients exposés), de la maladie de Crohn (1566 patients exposés, dont 1427 adultes et 139 enfants), de colite ulcéreuse (544 patients exposés, dont 484 adultes et 60 enfants), de psoriasis en plaques (1373 patients exposés), de rhumatisme psoriasique (293 patients exposés), de spondylarthrite ankylosante (347 patients exposés) et d'autres troubles (17 patients exposés). En général, les données mentionnées dans les sections suivantes sont issues d'essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn chez l'adulte. *Voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE pour obtenir une description des études menées pour chaque indication.*

### Fréquence relative des effets indésirables du médicament

Les manifestations indésirables qui sont survenues chez au moins 5 % des patients adultes qui recevaient de l'infliximab pour injection comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique ou de la colite ulcéreuse sont énumérées au **tableau 1**. Par ailleurs, celles qui sont survenues chez au moins 5 % des enfants qui recevaient de l'infliximab pour injection comme traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse sont présentées au **tableau 2**. Les manifestations indésirables qui se sont apparues chez 1 à moins de 5 % des patients adultes sous de l'infliximab pour injection sont énumérées au **tableau 3**. Les manifestations indésirables qui sont survenues chez 1 % à moins de 5 % des enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et traités par de l'infliximab pour injection sont présentées au **tableau 4**. Quant aux manifestations indésirables survenues lors d'un essai sur la polyarthrite rhumatoïde juvénile, elles sont présentées à la section **Effets indésirables chez les enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile**. En général, la fréquence et le type de manifestations indésirables observées chez les enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab pour injection étaient semblables à celles observées chez les patients adultes atteints respectivement des mêmes maladies. Les différences notées par rapport aux adultes ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées dans les sections **Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn** et **Effets indésirables chez les enfants, Colite ulcéreuse**.

**Tableau 1 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 manifestation indésirable (fréquence d'au moins 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités âgés de 18 ans ou plus**

	Études sur la polyarthrite rhumatoïde		Études sur la maladie de Crohn		Études sur la spondylarthrite ankylosante		Études sur la colite ulcéreuse		Études sur le psoriasis		Études sur le rhumatisme psoriasique	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Patients traités âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement <sup>a,b</sup>	427	1304	217	1427	76	275	248	493	334	1373	98	191
Durée moyenne du suivi (semaines)	52,0	59,9	29,8	44,8	25,3	87,8	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Patients ayant présenté au moins 1 manifestation	353 (82,7 %)	1198 (91,9 %)	179 (82,5 %)	1297 (90,9 %)	57 (75,0 %)	268 (97,5 %)	199 (80,2 %)	425 (86,2 %)	210 (62,9 %)	1209 (88,1 %)	66 (67,3 %)	162 (84,8 %)
Terminologie préconisée selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Infections des voies respiratoires supérieures	22 %	29 %	15 %	23 %	14 %	49 %	17 %	18 %	16 %	25 %	13 %	24 %
Pharyngite	7 %	12 %	6 %	13 %	5 %	20 %	6 %	10 %	4 %	9 %	4 %	10 %
Sinusite	7 %	13 %	6 %	9 %	1 %	11 %	5 %	9 %	3 %	8 %	4 %	11 %
Toux	7 %	12 %	6 %	7 %	3 %	13 %	4 %	6 %	1 %	5 %	1 %	7 %
Rhinite	4 %	8 %	5 %	6 %	5 %	21 %	2 %	4 %	1 %	6 %	2 %	4 %
Bronchite	8 %	9 %	3 %	5 %	1 %	8 %	3 %	4 %	2 %	4 %	3 %	6 %
Troubles de l'appareil digestif												
Nausées	19 %	19 %	25 %	21 %	9 %	11 %	9 %	11 %	4 %	8 %	6 %	5 %

	Études sur la polyarthrite rhumatoïde		Études sur la maladie de Crohn		Études sur la spondylarthrite ankylosante		Études sur la colite ulcéreuse		Études sur le psoriasis		Études sur le rhumatisme psoriasique	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Douleurs abdominales	7 %	12 %	17 %	24 %	4 %	16 %	13 %	12 %	1 %	4 %	2 %	5 %
Diarrhée	11 %	11 %	7 %	9 %	5 %	20 %	5 %	5 %	2 %	5 %	3 %	2 %
Vomissements	6 %	7 %	13 %	12 %	4 %	6 %	7 %	6 %	1 %	3 %	2 %	1 %
Dyspepsie	6 %	9 %	2 %	6 %	4 %	4 %	2 %	3 %	1 %	2 %	2 %	2 %
Problèmes touchant la peau et les annexes cutanées												
Éruption cutanée	5 %	9 %	6 %	10 %	7 %	10 %	8 %	8 %	1 %	2 %	0 %	2 %
Prurit	2 %	6 %	3 %	6 %	7 %	12 %	4 %	6 %	4 %	9 %	3 %	6 %
Organisme entier – troubles généraux												
Douleur	7 %	7 %	6 %	13 %	5 %	29 %	12 %	11 %	5 %	10 %	1 %	4 %
Fatigue	6 %	8 %	13 %	14 %	4 %	15 %	8 %	10 %	2 %	7 %	3 %	4 %
Troubles de l'appareil locomoteur												
Arthralgie	6 %	7 %	8 %	15 %	1 %	8 %	10 %	15 %	2 %	10 %	2 %	4 %
Dorsalgie	4 %	7 %	6 %	8 %	3 %	12 %	8 %	4 %	3 %	5 %	6 %	9 %
Myalgie	3 %	3 %	4 %	6 %	3 %	4 %	5 %	6 %	1 %	6 %	0 %	2 %
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique												
Céphalées	12 %	17 %	15 %	23 %	11 %	20 %	18 %	19 %	8 %	17 %	5 %	10 %
Étourdissements	6 %	7 %	6 %	10 %	4 %	10 %	5 %	6 %	2 %	4 %	4 %	4 %
Troubles du mécanisme de défense												
Fièvre	4 %	7 %	11 %	11 %	0 %	8 %	9 %	10 %	1 %	4 %	1 %	2 %

<sup>a</sup> Études sur la polyarthrite rhumatoïde : C0168T07, C0168T09, C0168T14, C0168T15, C0168T18, C0168T22 et C0168T29. Études sur la maladie de Crohn : C0168T08, C0168T11, C0168T16, C0168T20, C0168T21, C0168T26 et C0168T67. Étude sur la spondylarthrite ankylosante : C0168T51. Études sur la colite ulcéreuse : C0168T12, C0168T37 (jusqu'à la semaine 54) et C0168T46 (jusqu'à la semaine 54, y compris une période de prolongation de l'étude de 24 semaines). Études sur le psoriasis : C0168T31, C0168T38 et C0168T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique : C0168T50.

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

**Tableau 2 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 manifestation indésirable (fréquence d'au moins 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités âgés de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse**

	Études sur la maladie de Crohn <sup>a</sup>		Étude sur la colite ulcéreuse <sup>b</sup>	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
Patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse <sup>c</sup>	0	139	0	60
Durée moyenne du suivi (semaines)	s.o.	44,1	s.o.	38,0
Patients ayant présenté au moins 1 manifestation indésirable	0 (s.o.)	125 (89,9 %)	0 (s.o.)	57 (95,0 %)
Terminologie préconisée selon le système, l'appareil ou l'organe				
Troubles de l'appareil digestif				
Colite ulcéreuse	s.o.	0 %	s.o.	47 %
Douleurs abdominales	s.o.	22 %	s.o.	13 %
Vomissements	s.o.	22 %	s.o.	8 %
Nausées	s.o.	19 %	s.o.	5 %
Selles sanguinolentes	s.o.	7 %	s.o.	3 %
Diarrhée	s.o.	13 %	s.o.	3 %
Maladie de Crohn	s.o.	27 %	s.o.	0 %
Troubles de l'appareil respiratoire				
Infections des voies respiratoires supérieures	s.o.	29 %	s.o.	23 %
Pharyngite	s.o.	19 %	s.o.	18 %
Toux	s.o.	11 %	s.o.	10 %
Sinusite	s.o.	8 %	s.o.	5 %
Rhinite	s.o.	8 %	s.o.	2 %
Troubles du mécanisme de défense				
Fièvre	s.o.	17 %	s.o.	13 %
Problèmes touchant la peau et les annexes cutanées				
Éruptions cutanées	s.o.	10 %	s.o.	5 %
Prurit	s.o.	9 %	s.o.	2 %
Organisme entier – troubles généraux				
Douleur	s.o.	9 %	s.o.	8 %
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
Céphalées	s.o.	31 %	s.o.	13 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	s.o.	9 %	s.o.	2 %
Troubles érythrocytaires				
Anémie	s.o.	9 %	s.o.	10 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial				
Neutropénie	s.o.	6 %	s.o.	3 %
Leucopénie	s.o.	8 %	s.o.	2 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)				
Bouffées vasomotrices	s.o.	8 %	s.o.	3 %

<sup>a</sup> Les études sur la maladie de Crohn comprennent les études C0168T23 et C0168T47 (jusqu'à la semaine 54), ainsi que l'étude C0168T55.

<sup>b</sup> L'étude sur la colite ulcéreuse est l'étude C0168T72.

<sup>c</sup> Les manifestations indésirables énumérées dans ce tableau sont présentées selon leur fréquence dans les groupes infliximab pour injection combinés. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

**Tableau 3 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 manifestation indésirable (fréquence de ≥ 1 % à moins 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités âgés de 18 ans et plus**

	Études sur la polyarthrite rhumatoïde		Études sur la maladie de Crohn		Études sur la spondylarthrite ankylosante		Études sur la colite ulcéreuse		Études sur le psoriasis		Études sur le rhumatisme psoriasique	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Patients traités âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement <sup>a,b</sup>	427	1304	217	1427	76	275	248	493	334	1373	98	191
Durée moyenne du suivi (semaines)	52,0	59,9	29,8	44,8	25,3	87,8	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Patients ayant présenté au moins 1 manifestation	353 (82,7 %)	1198 (91,9 %)	179 (82,5 %)	1297 (90,9 %)	57 (75,0 %)	268 (97,5 %)	199 (80,2 %)	425 (86,2 %)	210 (62,9 %)	1209 (88,1 %)	66 (67,3 %)	162 (84,8 %)
Terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Dyspnée	2 %	5 %	1 %	4 %	3 %	5 %	2 %	3 %	1 %	3 %	1 %	3 %
Pneumonie	1 %	4 %	1 %	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												
Gastro-entérite	3 %	4 %	6 %	4 %	4 %	7 %	2 %	3 %	1 %	3 %	3 %	1 %
Maladie de Crohn	0 %	0 %	12 %	13 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Stomatite ulcéreuse	5 %	6 %	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Flatulence	1 %	2 %	3 %	6 %	0 %	1 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Constipation	3 %	2 %	2 %	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 %	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Anorexie	1 %	1 %	2 %	2 %	0 %	0 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Selles sanguinolentes	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Obstruction intestinale	0 %	0 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Problèmes touchant la peau et les annexes cutanées												
Urticaire	1 %	4 %	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	4 %	0 %	4 %
Transpiration accrue	0 %	2 %	3 %	3 %	5 %	4 %	3 %	3 %	0 %	2 %	0 %	2 %
Alopécie	2 %	3 %	2 %	3 %	0 %	1 %	1 %	3 %	1 %	1 %	2 %	3 %
Dermatite	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	7 %	2 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Dermatite fongique	1 %	3 %	1 %	1 %	0 %	5 %	3 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %

	Études sur la polyarthrite rhumatoïde		Études sur la maladie de Crohn		Études sur la spondylarthrite ankylosante		Études sur la colite ulcéreuse		Études sur le psoriasis		Études sur le rhumatisme psoriasique	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Psoriasis	0 %	0 %	1 %	1 %	1 %	5 %	1 %	0 %	7 %	5 %	2 %	4 %
Eczéma	1 %	2 %	0 %	3 %	0 %	3 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %
Acné	0 %	1 %	1 %	3 %	0 %	3 %	1 %	2 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Sécheresse cutanée	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	7 %	1 %	3 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Plaie cutanée	2 %	2 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Érythème	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %
Éruption érythémateuse	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Folliculite	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Organisme entier – troubles généraux												
Douleur thoracique	3 %	4 %	4 %	5 %	1 %	6 %	2 %	3 %	0 %	4 %	2 %	4 %
Œdème périphérique	4 %	4 %	2 %	5 %	1 %	4 %	4 %	4 %	2 %	3 %	0 %	3 %
Frissons	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	3 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	1 %
Syndrome lié à la perfusion	0 %	2 %	0 %	2 %	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 %	1 %	2 %	1 %	3 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Réaction allergique	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	5 %	0 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Asthénie	1 %	1 %	0 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Réaction impossible à évaluer	0 %	1 %	2 %	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 %	1 %	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 des systèmes nerveux central et périphérique												
Paresthésie	2 %	3 %	2 %	3 %	0 %	7 %	3 %	3 %	1 %	3 %	0 %	0 %
Contractions musculaires involontaires	2 %	4 %	2 %	2 %	1 %	3 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Hypoesthésie	1 %	2 %	1 %	2 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Migraine	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Vertiges	2 %	2 %	0 %	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles du mécanisme de défense												
Abcès	3 %	4 %	4 %	9 %	3 %	6 %	3 %	3 %	1 %	3 %	2 %	2 %

	Études sur la polyarthrite rhumatoïde		Études sur la maladie de Crohn		Études sur la spondylarthrite ankylosante		Études sur la colite ulcéreuse		Études sur le psoriasis		Études sur le rhumatisme psoriasique	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Syndrome grippal	3 %	4 %	1 %	6 %	1 %	8 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	3 %
Moniliase	3 %	5 %	0 %	5 %	0 %	5 %	2 %	3 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Symptômes pseudogrippaux	0 %	2 %	2 %	3 %	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	2 %	0 %	2 %
Herpès simplex	1 %	2 %	2 %	2 %	0 %	9 %	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %	4 %
Infection	2 %	3 %	0 %	2 %	3 %	4 %	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Grippe	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Cellulite	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	3 %
Zona	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	2 %
Infection bactérienne	1 %	1 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles psychiatriques												
Insomnie	4 %	4 %	3 %	6 %	1 %	4 %	2 %	4 %	1 %	2 %	1 %	0 %
Dépression	5 %	5 %	2 %	4 %	0 %	4 %	2 %	3 %	1 %	3 %	2 %	3 %
Anxiété	1 %	3 %	1 %	3 %	1 %	2 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires												
Élévation des taux d'ALT	4 %	5 %	1 %	3 %	5 %	12 %	1 %	1 %	1 %	4 %	1 %	8 %
Élévation des taux d'AST	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	9 %	0 %	1 %	1 %	3 %	2 %	5 %
Élévation des enzymes hépatiques	3 %	4 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	4 %	0 %	2 %
Anomalies de la fonction hépatique	1 %	2 %	2 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)												
Bouffées vasomotrices	0 %	3 %	1 %	2 %	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 %	3 %	4 %	0 %	2 %	2 %	2 %	1 %	2 %	4 %	3 %
Troubles métaboliques et nutritionnels												
Hypokaliémie	0 %	2 %	1 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Gain pondéral	2 %	2 %	0 %	0 %	1 %	3 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %
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												



	Études sur la polyarthrite rhumatoïde		Études sur la maladie de Crohn		Études sur la spondylarthrite ankylosante		Études sur la colite ulcéreuse		Études sur le psoriasis		Études sur le rhumatisme psoriasique	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Conjonctivite	2 %	4 %	2 %	4 %	1 %	4 %	3 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Vision anormale	1 %	2 %	1 %	2 %	0 %	4 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles des oreilles et de l'audition												
Otite	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial												
Leucopénie	1 %	2 %	3 %	2 %	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Lymphadéno-pathie	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Neutropénie	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Troubles érythrocytaires												
Anémie	4 %	4 %	4 %	4 %	1 %	4 %	10 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque												
Tachycardie	2 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Palpitations	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Troubles au point d'administration/d'application												
Infiltration au point d'injection	3 %	2 %	0 %	1 %	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 polyarthrite rhumatoïde : C0168T07, C0168T09, C0168T14, C0168T15, C0168T18, C0168T22 et C0168T29. Études sur la maladie de Crohn : C0168T08, C0168T11, C0168T16, C0168T20, C0168T21, C0168T26 et C0168T67. Étude sur la spondylarthrite ankylosante : C0168T51. Études sur la colite ulcéreuse : C0168T12, C0168T37 (jusqu'à la semaine 54) et C0168T46 (jusqu'à la semaine 54, y compris une période de prolongation de l'étude de 24 semaines). Études sur le psoriasis : C0168T31, C0168T38 et C0168T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique : C0168T50.

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

**Tableau 4 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 manifestation indésirable (fréquence de  $\geq 1$  à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse**

	Études sur la maladie de Crohn <sup>a</sup>		Étude sur la colite ulcéreuse <sup>b</sup>	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
Patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse <sup>c</sup>	0	139	0	60
Durée moyenne du suivi (semaines)	s.o.	44,1	s.o.	38,0
Patients ayant présenté au moins 1 manifestation indésirable	0 (s.o.)	125 (89,9 %)	0 (s.o.)	57 (95,0 %)
Terminologie préconisée selon le système, l'appareil ou l'organe				
Troubles de l'appareil digestif				
Stomatite ulcéreuse	s.o.	2 %	s.o.	5 %
Diarrhée sanglante	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Pancréatite	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Fistule anale	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Anorexie	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Constipation	s.o.	6 %	s.o.	0 %
Dyspepsie	s.o.	6 %	s.o.	0 %
Dysphagie	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Entérocolite	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Flatulence	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Gastro-entérite	s.o.	5 %	s.o.	0 %
Rectorragie	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Obstruction intestinale	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Sténose intestinale	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Douleur buccale	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Proctalgie	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Mal de dents	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Troubles de l'appareil respiratoire				
Dyspnée	s.o.	4 %	s.o.	5 %
Bronchite	s.o.	5 %	s.o.	3 %
Asthme	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Réaction allergique d'ordre respiratoire	s.o.	4 %	s.o.	2 %
Bronchospasme	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Épistaxis	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Pneumonie	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Troubles du mécanisme de défense				
Grippe	s.o.	3 %	s.o.	5 %
Cellulite	s.o.	1 %	s.o.	3 %
Infection	s.o.	3 %	s.o.	3 %
Symptômes pseudogrippaux	s.o.	1 %	s.o.	3 %
Moniliase	s.o.	4 %	s.o.	3 %
Herpès simplex	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Zona	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Infection bactérienne	s.o.	5 %	s.o.	2 %
Infection virale	s.o.	6 %	s.o.	2 %
Abscès	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Syndrome grippal	s.o.	5 %	s.o.	0 %
Mononucléose infectieuse	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Problèmes touchant la peau et les annexes cutanées				

	Études sur la maladie de Crohn <sup>a</sup>		Étude sur la colite ulcéreuse <sup>b</sup>	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
Alopécie	s.o.	1 %	s.o.	3 %
Eczéma	s.o.	4 %	s.o.	3 %
Acné	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Dermatite	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Onychocryptose	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Plaie cutanée	s.o.	3 %	s.o.	2 %
Transpiration accrue	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Urticaire	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Verrues	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Fendillement de la peau	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Dermatite de contact	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Dermatite fongique	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Éruption érythémateuse	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Sécheresse cutanée	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Hypertrophie cutanée	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Organisme entier – troubles généraux				
Douleur thoracique	s.o.	3 %	s.o.	3 %
Fatigue	s.o.	5 %	s.o.	3 %
Frissons	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Kyste (type inconnu)	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Œdème	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Œdème périphérique	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Réaction non évaluable	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Réaction allergique	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Asthénie	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
Hyperkinésie	s.o.	0 %	s.o.	3 %
Étourdissements	s.o.	6 %	s.o.	2 %
Contractions musculaires involontaires	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Migraine	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Paresthésie	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Dorsalgie	s.o.	2 %	s.o.	3 %
Anomalie du développement osseux	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Enflure articulaire	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Entorse	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Fracture osseuse	s.o.	6 %	s.o.	0 %
Myalgie	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Troubles érythrocytaires				
Anémie ferriprive	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Troubles psychiatriques				
Anxiété	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Dépression	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Insomnie	s.o.	4 %	s.o.	2 %
Anormalies de la pensée	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Irritabilité	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Somnolence	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Tentative de suicide	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Troubles de l'appareil urinaire				
Infections urinaires	s.o.	1 %	s.o.	8 %
Dysurie	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires				

	Études sur la maladie de Crohn <sup>a</sup>		Étude sur la colite ulcéreuse <sup>b</sup>	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
Élévation des enzymes hépatiques	s.o.	2 %	s.o.	3 %
Anomalies de la fonction hépatique	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Élévation des taux d'AST	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Élévation des taux d'ALT	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial				
Neutrophilie	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Éosinophilie	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Lymphadénopathie	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Monocytose	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Troubles des yeux et de la vision				
Conjonctivite	s.o.	4 %	s.o.	3 %
Douleur oculaire	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Déshydratation	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Perte de poids	s.o.	3 %	s.o.	0 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)				
Ecchymoses	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Troubles cardiovasculaires généraux				
Hypotension	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Syncope	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Troubles touchant le collagène				
Résultat positif au dosage du facteur antinucléaire	s.o.	3 %	s.o.	2 %
Troubles des oreilles et de l'audition				
Otite	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Otite moyenne	s.o.	2 %	s.o.	2 %
Mal d'oreille	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Troubles plaquettaires, du saignement et de la coagulation				
Thrombocythémie	s.o.	1 %	s.o.	3 %
Thrombocytopénie	s.o.	1 %	s.o.	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque				
Palpitations	s.o.	1 %	s.o.	2 %
Troubles au point d'administration/d'application				
Infiltration au point d'injection	s.o.	4 %	s.o.	0 %
Troubles de l'appareil reproducteur				
Dysménorrhée	s.o.	2 %	s.o.	0 %
Kyste ovarien	s.o.	1 %	s.o.	0 %

<sup>a</sup> Les études sur la maladie de Crohn comprennent les études C0168T23 et C0168T47 (jusqu'à la semaine 54), ainsi que l'étude C0168T55.

<sup>b</sup> L'étude sur la colite ulcéreuse est l'étude C0168T72.

<sup>c</sup> Les manifestations indésirables énumérées dans ce tableau sont présentées selon leur fréquence dans les groupes infliximab pour injection combinés. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

## Réactions liées à la perfusion

### *Réactions aiguës liées à la perfusion*

Dans les essais cliniques, une réaction liée à la perfusion était définie par toute manifestation survenant pendant la perfusion ou durant l'heure qui suivait la perfusion. Dans les études cliniques de phase III, 18 % des patients traités par l'infliximab pour injection ont présenté une réaction à la perfusion contre 5 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités par l'infliximab pour injection qui ont présenté une réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'induction, 27 % ont présenté de nouveau une réaction à la perfusion 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 présenté une réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'entretien. Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement par l'infliximab pour injection en raison de réactions liées à la perfusion. Tous les patients ayant présenté une réaction à la perfusion se sont rétablis grâce à un traitement et/ou à l'arrêt de la perfusion.

Dans les essais cliniques, environ 3 % des perfusions par l'infliximab pour injection ont été accompagnées de symptômes non spécifiques comme la fièvre ou les frissons, 1 %, de réactions cardiopulmonaires (principalement de douleur thoracique, d'hypotension, d'hypertension ou de dyspnée), et moins de 1 %, de prurit ou d'urticaire ou 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 anaphylaxie, convulsions, éruptions érythémateuses et hypotension.

Les perfusions d'infliximab pour injection administrées après la première perfusion n'ont pas été associées à une fréquence accrue de réactions. Dans l'essai sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2), des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 12 % des patients traités par l'infliximab pour injection et chez 7 % des patients du groupe placebo. Des 1376 perfusions d'infliximab pour injection administrées, 2 % ont provoqué une réaction liée à la perfusion. Dans le cas du psoriasis en plaques, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 22 % des patients traités par l'infliximab pour injection et chez 5 % des patients du groupe placebo. Des 8366 perfusions d'infliximab pour injection administrées, 5 % ont provoqué une réaction liée à la perfusion. Dans l'étude ASSERT sur la spondylarthrite ankylosante, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 19 % des patients traités par l'infliximab pour injection et chez 9 % des patients du groupe placebo. Des 4257 perfusions d'infliximab pour injection administrées, 2 % ont provoqué une réaction liée à la perfusion.

Dans une étude clinique à laquelle ont participé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde aux premiers stades (étude ASPIRE), 66 % de l'ensemble des patients traités (soit 686 patients sur 1040) ont reçu au moins une perfusion accélérée administrée sur une période de 90 minutes ou moins et 44 % (454 sur 1 040) ont reçu une perfusion accélérée administrée sur une période de 60 minutes ou moins. Parmi les patients traités par l'infliximab pour injection qui recevaient au moins une perfusion accélérée à la dose de 3 mg/kg sur une période **de 90 minutes ou moins**, 19 % des patients (48 sur 248) ont présenté une réaction liée à la perfusion et 0,4 % (1 sur 248) une réaction grave liée à la perfusion. Parmi les patients traités par l'infliximab pour injection qui recevaient au moins une perfusion accélérée à la dose de 6 mg/kg sur une période **de 90 minutes ou moins**, 11 % des patients (26 sur 246) ont présenté une réaction liée à la perfusion et 0,4 % (1 sur 246) une réaction grave liée à la perfusion. L'administration de perfusions accélérées à une dose supérieure à 6 mg/kg n'a pas été étudiée (*voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Polyarthrite rhumatoïde*).

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

Dans une étude clinique réalisée auprès de patients atteints de la maladie de Crohn (étude SONIC), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 17 % des patients qui recevaient de l'infliximab pour injection en monothérapie, chez 5 % des patients qui recevaient de l'infliximab pour injection en association avec de l'azathioprine (AZA) et chez 6 % des patients recevant de l'AZA en monothérapie. Un patient recevant de l'infliximab pour injection en monothérapie a présenté une réaction grave liée à la perfusion.

Les patients qui sont devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus à risque de présenter une réaction liée à la perfusion que ceux qui n'étaient pas porteurs (risque multiplié approximativement par trois). 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 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, de bronchospasme sévère et de crises épileptiques ont été associés à l'administration d'un traitement par l'infliximab pour injection (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux*). Des cas de perte de vision transitoire survenue pendant la perfusion par l'infliximab pour injection ou dans les 2 heures qui ont suivi ont aussi été signalés. Des cas d'accident vasculaire cérébral, d'ischémie myocardique/infarctus du myocarde (parfois fatal) et d'arythmie survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion ont aussi été signalés.

### ***Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'infliximab pour injection***

Dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis, la réadministration de l'infliximab pour injection après une période sans traitement a entraîné une plus grande incidence de réactions liées à la perfusion par comparaison à un traitement d'entretien régulier.

Dans un essai clinique mené chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère visant à évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien à long terme par rapport à un nouveau traitement avec un cycle d'induction d'infliximab pour injection, 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 qui participaient à cette étude ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Le traitement intermittent dans cet essai était défini comme la réadministration d'un cycle d'induction (maximum de quatre perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) d'infliximab pour injection lorsque les patients présentaient une poussée de la maladie après une période sans traitement. Dans cette étude, la majorité des réactions graves liées à la perfusion sont survenues au cours de la deuxième perfusion, soit à la semaine 2. Les symptômes comprenaient, sans toutefois s'y

limiter, les réactions suivantes : dyspnée, urticaire, œdème facial et hypotension. Dans tous les cas, le traitement par l'infliximab pour injection a été arrêté et/ou un autre traitement entrepris, entraînant la résolution complète des signes et symptômes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'infliximab pour injection*).

### ***Réactions d'hypersensibilité retardées/Réactions consécutives à la réadministration de l'infliximab pour injection***

Dans une étude clinique réunissant 41 patients atteints de la maladie de Crohn, 37 patients ont été traités de nouveau par l'infliximab pour injection après une période sans traitement de 2 à 4 années. Parmi ces 37 patients, 10 ont présenté des manifestations indésirables de 3 à 12 jours après la perfusion; 6 de ces réactions ont été considérées comme graves. Les signes et les symptômes de telles réactions comprenaient la myalgie et/ou l'arthralgie accompagnée de fièvre et/ou d'éruptions cutanées. Certains patients ont également présenté un prurit, un œdème du visage, des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, des maux de gorge ou des céphalées. Les patients qui ont connu ces manifestations indésirables n'avaient pas présenté de manifestations indésirables liées à la perfusion lors du premier traitement par l'infliximab pour injection. Parmi ces patients, 9 des 23 (39 %) qui recevaient la préparation liquide (qui n'est plus en utilisation) et 1 des 14 (7 %) qui recevaient la préparation lyophilisée ont présenté des manifestations indésirables. Les données cliniques ne permettent pas de déterminer si la survenue de ces réactions était liée à la préparation 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 pas de données suffisantes sur la fréquence de telles manifestations après une période sans traitement de 1 à 2 ans. Ces manifestations n'avaient été observées que peu fréquemment dans le cadre d'études cliniques et de la pharmacovigilance pour des périodes sans traitement pouvant aller jusqu'à un an.

Au cours de 3 autres études sur le psoriasis, 1 % des patients (15/1373) ont possiblement présenté 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 pour injection, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité*).

### **Infections**

Dans les études cliniques sur l'infliximab pour injection, en particulier dans les études portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant de l'infliximab pour injection (suivi d'une durée moyenne de 53 semaines) et 28 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 47 semaines). Dans l'étude ATTRACT<sup>1</sup>, des infections traitées ont été signalées chez 60 % des patients recevant de l'infliximab pour injection comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde (suivi d'une durée moyenne de 97 semaines) et chez 43 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 75 semaines); les infections traitées étaient plus fréquentes avec des doses plus importantes d'infliximab pour injection. Dans l'étude ASPIRE<sup>2</sup>, des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant de l'infliximab pour injection comme

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

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

traitement de la polyarthrite rhumatoïde (suivi d'une durée moyenne de 54 semaines) et chez 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 polyarthrite rhumatoïde 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 ou des études ACCENT I<sup>3</sup> et ACCENT II<sup>4</sup> n'indiquent pas que l'utilisation de l'infliximab pour injection comporte un plus grand risque d'infection grave ou de sepsie que celle du placebo. Cependant, dans l'étude ATTRACT, l'incidence combinée des manifestations graves que sont la pneumonie et la pneumonie lobaire était plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab pour injection et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,6 % et 1,2 % respectivement). Dans l'étude ASPIRE, l'incidence de pneumonie grave était également plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab pour injection et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,5 % et 0 % respectivement). Dans d'autres essais sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves, dont la pneumonie, était plus élevée parmi les patients recevant de l'infliximab pour injection et du MTX que chez les patients traités par le MTX seulement, en particulier s'ils avaient reçu une dose initiale d'infliximab pour injection égale ou supérieure à 6 mg/kg, soit une dose plus forte que celle qui est normalement recommandée pour un schéma d'induction. Chez les patients traités par l'infliximab pour injection, les infections graves comprenaient la pneumonie, la cellulite, les abcès et la sepsie. 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 sepsie. Durant l'étude ASPIRE, 4 patients ont reçu un diagnostic de tuberculose. Dans l'étude ACCENT I, 1 patient 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 par l'infliximab pour injection, ce qui pourrait indiquer une réactivation des foyers dormants (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'infections**). Dans l'étude ACCENT II, on a signalé des infections graves, soit une nocardiose (un patient) et une cytomégalovirose (un patient). Par ailleurs, dans l'étude T20, 12 % des patients atteints de maladie de Crohn avec fistulisation ont présenté un nouvel abcès dans les 8 à 16 semaines qui ont suivi la dernière perfusion d'infliximab pour injection. Lors de l'étude ACCENT II, on n'a noté aucune différence entre le groupe traité par l'infliximab pour injection et le groupe recevant 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* **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Maladie de Crohn avec fistulisation**).

Dans les études sur le psoriasis, 1,5 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 41,9 semaines) traités par l'infliximab pour injection 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 sepsie. 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 l'infliximab pour injection 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 l'infliximab pour injection menées chez des patients atteints de

---

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

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

<sup>5</sup> EXPRESS II *Evaluation of Infliximab for Psoriasis in an REMICADE Efficacy and Safety Study*

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

<sup>7</sup> IMPACT 2 *Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial*



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 l'infliximab pour injection, des infections ont été signalées 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 relative à l'infliximab pour injection. Des infections touchant tous les systèmes d'organe ont été rapportées chez les patients recevant de l'infliximab pour injection en monothérapie ou en concomitance avec des immunosuppresseurs.

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

Dans les essais cliniques (en particulier dans les essais portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn), environ 55 % des 1598 patients traités par l'infliximab pour injection sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) entre le début et la fin de l'étude, contre 20 % environ des 265 patients sous placebo. Par ailleurs, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 19 % des 2116 patients traités par l'infliximab pour injection, contre 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 l'infliximab pour injection étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 27 % des patients qui recevaient un placebo. À la semaine 58 de l'étude ASPIRE, 66 % des patients traités par l'infliximab pour injection étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 21 % des patients qui recevaient un placebo. Dans le cadre de ces deux études sur la polyarthrite rhumatoïde, des anti-ADNdb sont apparus chez approximativement 15 % des patients traités par l'infliximab pour injection, contre aucun des patients recevant le placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique de l'infliximab pour injection et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Parmi les patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'infliximab pour injection et chez lesquels on a recherché la présence d'AAN, 40 % étaient 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 traités par l'infliximab pour injection. Ce phénomène n'était pas lié à la dose ni à la durée du traitement par l'infliximab pour injection. 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 % vs 21 % chez les patients qui ne prenaient pas ce type de médicaments). Les patients atteints de la maladie de Crohn étaient environ deux fois plus susceptibles de devenir

---

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

séropositifs à l'égard des anticorps anti-ADNdb s'ils étaient porteurs d'AAN au début de l'étude.

À la semaine 50 de l'étude EXPRESS sur le traitement du psoriasis en plaques, 59 % des patients traités par l'infliximab pour injection avaient développé des AAN contre 2 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 16 % des patients traités par l'infliximab pour injection, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo. À la semaine 50 de l'étude EXPRESS II sur le traitement du psoriasis en plaques, 65 % des patients traités par l'infliximab pour injection avaient développé des AAN contre 8 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 27 % des patients traités par l'infliximab pour injection, 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 l'infliximab pour injection et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

À la semaine 66 de l'étude IMPACT 2 sur le traitement du rhumatisme psoriasique, 59 % des patients traités par l'infliximab pour injection avaient développé des AAN contre 11 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 12 % des patients traités par l'infliximab pour injection, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo.

À la semaine 102 de l'étude ASSERT sur le traitement de la spondylarthrite ankylosante, 35 % des patients traités par l'infliximab pour injection avaient développé des AAN contre 1 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 30 % des patients traités par l'infliximab pour injection, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo.

Au cours des études cliniques, 22 patients ont fait l'objet d'un diagnostic possible de syndrome pseudolupique. Parmi ces patients, 4 patients étaient atteints de la maladie de Crohn, 8 étaient atteints de psoriasis en plaques (dont 7 [0,5 %] ont été traités par l'infliximab pour injection 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 après l'arrêt du traitement par l'infliximab pour injection et/ou l'administration d'un traitement médical approprié. Un patient atteint de psoriasis qui prenait de l'hydralazine en concomitance a présenté une atteinte du système nerveux central. Aucun patient n'a eu 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Auto-immunité*).

### **Manifestations hépatobiliaires**

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, on a observé des cas de jaunisse et d'hépatite dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique*).

Dans les essais cliniques, on a noté des hausses légères ou modérées des taux d'ALT et d'AST chez des patients qui recevaient de l'infliximab pour injection, sans que l'état de ces derniers ait évolué vers une atteinte hépatique sévère. Des hausses des taux de transaminases ont été observées (plus fréquemment dans le cas du taux de l'ALT que dans celui de l'AST) chez un plus grand pourcentage de patients traités par l'infliximab pour injection que chez les sujets 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 petit nombre de patients. En règle générale, les patients dont les taux d'ALT et d'AST augmentaient étaient asymptomatiques. En outre, ces anomalies s'atténuaient ou se résorbaient complètement avec l'arrêt ou la poursuite du traitement par l'infliximab pour injection ou en modifiant le traitement médicamenteux concomitant.

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

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans le développement des affections malignes. La fréquence des affections malignes observée dans les essais cliniques sur l'infliximab pour injection ne peut être comparée à celle observée au cours d'essais cliniques portant sur d'autres anti-TNF et ne peut servir à prédire les taux que l'on pourrait observer au sein d'une population plus large. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement par l'infliximab pour injection à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui développent une affection maligne tandis qu'ils reçoivent de l'infliximab pour injection.

Dans le volet comparatif des essais cliniques portant sur l'ensemble des inhibiteurs du TNF, 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 comparatif et sans insu des essais cliniques sur l'infliximab pour injection, 5 patients sur les 5780 traités par l'infliximab pour injection ont présenté un lymphome (la durée médiane de suivi étant de 1,0 année) alors qu'il n'y a eu aucun cas de lymphome chez les 1600 sujets témoins (la durée médiane de suivi 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 sur l'infliximab pour injection 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 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie très évolutive ou qui font l'objet d'une exposition chronique à des agents immunosuppresseurs, ont un risque plus important d'être atteints d'un lymphome que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même s'ils ne reçoivent aucun inhibiteur du TNF.

Dans le volet comparatif des essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'infliximab pour injection, 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 comparatif des essais cliniques sur l'infliximab pour injection utilisé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère, on a diagnostiqué une affection maligne autre qu'un lymphome chez 14 des 4019 patients traités par l'infliximab pour injection et chez 1 patient sur les 1597 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,52 cas par tranche de 100 années-patients chez les patients traités par l'infliximab pour injection comparativement à 0,11 cas par tranche de 100 années-patients chez les sujets témoins), la durée médiane de suivi étant de 0,5 année pour ceux recevant de l'infliximab pour injection et de 0,4 année pour les témoins. Parmi ces affections malignes, les plus courantes étaient le cancer du sein, le cancer colorectal et le mélanome. Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les sujets recevant de

l'infliximab pour injection était semblable à celui escompté dans la population en général, tandis que chez les sujets témoins, il était plus bas que celui escompté.

Sur les 345 patients traités par l'infliximab pour injection dans le cadre des essais portant sur la spondylarthrite ankylosante, 3 ont été atteints d'une affection maligne (1 patient a présenté un carcinome malpighien et un carcinome basocellulaire, 1 autre un carcinome pulmonaire et l'autre un cancer du sein). De plus, un cancer testiculaire non séminomateux est apparu chez un patient de l'essai ASSERT après que celui-ci a quitté l'étude, environ 1 an après l'administration de la dernière dose d'infliximab pour injection.

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

Au cours des essais sur l'infliximab pour injection dans le traitement du psoriasis en plaques, aucun patient n'a présenté de lymphome. Dans les volets comparatifs contre placebo des études sur le psoriasis, 7 des 1123 patients traités par l'infliximab pour injection, toutes doses confondues (443 années-patients), ont reçu un diagnostic de cancer de la peau autre qu'un mélanome, ce qui ne s'est produit chez aucun des 334 patients du groupe placebo (113 années-patients). Durant les volets comparatifs et non comparatifs des études sur le psoriasis (1101 années-patients), parmi les 1373 patients atteints de psoriasis qui recevaient l'infliximab pour injection toutes doses confondues, 17 ont reçu un diagnostic de cancer de la peau autre qu'un mélanome (12 étaient atteints d'un carcinome basocellulaire, et 5, d'un carcinome malpighien). Compte tenu de la taille du groupe placebo et de la durée limitée des volets comparatifs des études, il est impossible de tirer des conclusions fermes. Il importe d'examiner les patients traités par l'infliximab pour injection afin de détecter tout cancer de la peau autre qu'un mélanome. Deux cancers non cutanés (un cancer du sein et un adénocarcinome) ont été signalés au cours des essais cliniques sur le psoriasis.

Une étude de cohorte rétrospective de population a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées avec de l'infliximab pour injection par comparaison avec des patientes n'ayant jamais été traitées par des produits biologiques ou avec la population générale, y compris les patientes âgées de plus de 60 ans.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer le traitement par l'infliximab pour injection chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III/IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 35$  %), on a noté plus de cas d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par l'infliximab pour injection, et particulièrement chez ceux qui avaient reçu des perfusions à la dose de 10 mg/kg. Au total, 150 patients ont reçu 3 perfusions d'infliximab pour injection (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 l'infliximab pour injection (l'un ayant reçu des perfusions de 5 mg/kg, et les trois autres, des perfusions de 10 mg/kg) étaient décédés, tandis 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 l'infliximab pour injection (2 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 7 autres, celles de 10 mg/kg) étaient décédés, tandis qu'un seul décès avait été signalé

dans le groupe placebo. À la semaine 28, 14 des 101 patients traités par l'inflximab pour injection (3 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 11 autres, celles de 10 mg/kg) avaient été hospitalisés pour cause d'aggravation de leur ICC, comparativement à 5 des 49 patients du groupe placebo (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque ont également été signalés après la commercialisation, y compris des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients n'ayant pas de maladie cardiaque préexistante connue. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.

### **9.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

Voici les autres manifestations indésirables (dont la fréquence a été inférieure à 1 %) pertinentes sur le plan médical, classées selon les systèmes ou appareils visés.

**Point d'administration/d'application** : inflammation au point d'injection, ecchymose au point d'injection, enflure au point d'injection, infection au point d'injection

**Système nerveux autonome** : incontinence fécale

**Organisme entier** : réaction anaphylactoïde, hernie du diaphragme, œdème généralisé, séquelles d'interventions chirurgicales ou d'autres procédures, douleur thoracique rétrosternale, frissons

**Sang** : pancytopénie, splénomégalie

**Appareil cardiovasculaire** : défaillance circulatoire, hypotension orthostatique, pâleur

**Collagène** : syndrome de lupus érythémateux, anticorps anti-ADN, résultat positif au dosage du facteur antinucléaire, anticorps anticardioplipines

**Oreilles et audition** : otite externe

**Système endocrinien** : insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie

**Yeux et vision** : production anormale de larmes, iritis, sclérite, douleur aux yeux, glaucome

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

**Système nerveux central et périphérique** : méningite, névrite, névrite optique, neuropathie périphérique, névralgie, ataxie, dysesthésie, tremblements, hyperkinésie

**Fréquence et rythme cardiaques** : arythmie, bradycardie, arrêt cardiaque, palpitations

**Foie et système biliaire** : cholélithiase, hépatite, bilirubinémie, cholécystite, atteinte hépatocellulaire, taux élevé de GGT, stéatose hépatique, hépatomégalie

**Métabolisme et nutrition** : hypercholestérolémie

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

**Troubles du myo-, de l'endo- ou du péricarde et troubles valvulaires** : infarctus du myocarde, insuffisance mitrale, souffle cardiaque, insuffisance cardiaque

**Plaquettes, saignements et coagulation** : thrombocytopénie

**Néoplasies** : adénocarcinome, carcinome basocellulaire, cancer du sein, lymphome, mélanome malin, carcinome malpighien, carcinome de la vessie, carcinome rectal, cancer de l'utérus, carcinome pulmonaire

**Psychiatrie** : confusion, tentative de suicide, irritabilité, nervosité, amnésie

**Érythrocytes** : anémie ferriprive, anémie hémolytique

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

**Défenses immunitaires** : sepsie, maladie sérique, tuberculose, infection fongique, infection virale, réaction pseudo-sarcoïdique

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

**Peau et annexes cutanées** : érythème noueux, éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse, réaction de photosensibilité, œdème périorbital, fasciite

**Organes sensoriels (autres)** : dysgueusie, agueusie

**Appareil urinaire** : insuffisance rénale, dysurie, calculs rénaux, pyélonéphrite

**Vaisseaux (extracardiaques)** : infarctus cérébral, thrombophlébite, vascularite, ischémie cérébrale, embolie pulmonaire

**Leucocytes et système réticulo-endothélial** : neutropénie, neutrophilie, lymphocytose

#### 9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Les manifestations indésirables d'ordre hématologique graves et pertinentes sur le plan médical qui se sont produites chez  $\geq 0,2$  % des patients ou les manifestations indésirables d'ordre hématologique pertinentes sur le plan clinique qui ont été observées lors des essais cliniques sont les suivantes : pancytopénie, thrombocytopénie, anémie, anémie hémolytique, neutropénie et leucopénie.

Les proportions de patients ayant eu des taux anormaux d'ALT en réponse à l'infliximab pour injection sont présentées au **tableau 5**.

**Tableau 5 : Proportion de patients ayant présenté des taux élevés d'ALT durant les études cliniques sur l'infliximab pour injection**

	Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT					
	<u>&gt; 1 à &lt; 3 fois la LSN</u>		<u>≥ 3 fois la LSN</u>		<u>≥ 5 fois la LSN</u>	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Polyarthrite rhumatoïde <sup>1</sup>	24,0 %	34,4 %	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %

Maladie de Crohn <sup>2</sup>	24,1 %	34,9 %	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
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 (enfants) <sup>6</sup>	s.o.	18,2 %	s.o.	4,4 %	s.o.	1,5 %
Spondylarthrite ankylosante <sup>6</sup>	14,5 %	51,1 %	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Colite ulcéreuse (enfants) <sup>8</sup>	s.o.	16,7 %	s.o.	6,7 %	s.o.	1,7 %

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

<sup>2</sup> Remarque : Les patients des groupes placebo de deux des trois essais de phase III sur la maladie de Crohn, soit l'essai ACCENT I et l'essai ACCENT II, recevaient une dose d'infliximab pour injection 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 par placebo et qui recevaient de l'infliximab pour injection à la suite d'une permutation sont comptés dans ce tableau dans le groupe infliximab pour injection. Le suivi médian était de 54 semaines. Dans l'étude SONIC, les patients assignés au groupe placebo recevaient de l'AZA à raison de 2,5 mg/kg/jour.

<sup>3</sup> Les essais sur la colite ulcéreuse comprennent l'essai ACT 1 (C0168T37) d'une durée de 54 semaines et l'essai ACT II (C0168T46) d'une durée de 30 semaines; la durée médiane du suivi était de 30,8 semaines pour le groupe infliximab pour injection et à 30,1 semaines pour le groupe placebo.

<sup>4</sup> La durée médiane du suivi dans l'étude IMPACT 2 était de 39,1 semaines pour le groupe infliximab pour injection 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 infliximab pour injection.

<sup>6</sup> Enfants des études T23, T55 et T47 (REACH) sur la maladie de Crohn. Le suivi médian était de 53,0 semaines.

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

<sup>8</sup> Données tirées de l'étude T72 portant sur la colite ulcéreuse chez les enfants.

La différence dans la fréquence d'élévations du taux d'ALT  $\geq 3 \times$  LSN entre les groupes infliximab pour injection et le groupe placebo semblait être plus marquée dans les essais 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 **Manifestations hépatobiliaires**.

## 9.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants

### Maladie de Crohn

Les manifestations indésirables survenues à une fréquence d'au moins 5 % ou à une fréquence de 1 à moins de 5 % chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités avec de l'infliximab pour injection sont présentées respectivement aux **tableaux 2 et 4**. En général, les manifestations indésirables survenues dans cette population de patients étaient semblables – par la fréquence et le type – à celles observées au sein de la population adulte atteinte de la même maladie. Les différences notées par rapport aux adultes ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées dans les paragraphes qui suivent.

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées plus souvent chez les 103 enfants atteints de la maladie de Crohn (essai de phase III REACH) qui ont reçu, après randomisation,

5 mg/kg d'infliximab pour injection pendant 54 semaines que chez les 385 patients adultes atteints de la maladie de Crohn (essai ACCENT I) qui ont reçu, pour 193 d'entre eux, 5 mg/kg d'infliximab pour injection et 10 mg/kg pour les 192 autres 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 %). L'étude de phase III (REACH) a été menée auprès de 112 enfants de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère et dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante.

Des infections ont été signalées chez 56,3 % des enfants soumis à une répartition aléatoire de l'essai REACH et chez 50,3 % des patients de l'essai ACCENT I. Au cours de l'essai de phase III mené chez les enfants, les infections ont été signalées plus fréquemment chez les sujets qui recevaient une perfusion toutes les 8 semaines que chez ceux qui étaient traités toutes les 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement), tandis que des infections graves ont été rapportées chez 3 et 4 patients qui recevaient un traitement d'entretien avec de l'infliximab pour injection respectivement toutes les 8 et 12 semaines. Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la pharyngite; l'infection grave la plus fréquemment rapportée était l'abcès. On a signalé 3 cas de pneumonie : 2 cas dans le groupe de patients recevant un traitement d'entretien toutes les 8 semaines et 1 cas dans le groupe recevant un traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Deux cas de zona ont été signalés dans le groupe de patients recevant un traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

Lors de l'essai REACH, 17,5 % des patients soumis à la répartition aléatoire ont présenté 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 recevaient leur traitement d'entretien toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines). Aucune réaction grave liée à la perfusion ne s'est produite, et 2 patients ont présenté des réactions anaphylactiques bénignes.

Dans l'essai REACH, 3 enfants (2,9 %) ont développé des anticorps anti-infliximab tandis qu'aucun patient de l'étude de phase II (T23) n'est devenu porteur de tels anticorps.

### **Polyarthrite rhumatoïde juvénile**

L'efficacité de l'infliximab pour injection dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie. Lors d'un essai clinique au cours duquel les enfants recevaient 3 ou 6 mg/kg d'infliximab pour injection, 35 % des sujets traités par 3 mg/kg ont présenté 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 3, considérées comme des réactions anaphylactiques possibles. La perfusion d'infliximab pour injection avait été administrée rapidement (sur une période de moins de 2 heures) chez 2 des 4 patients ayant présenté une réaction grave liée à la perfusion à la dose de 3 mg/kg. Parmi les enfants traités par 3 mg/kg d'infliximab pour injection, 37,7 % ont développé des anticorps anti-infliximab contre seulement 12,2 % des enfants recevant une dose plus élevée (6 mg/kg).

### **Colite ulcéreuse**

Dans l'ensemble, les effets indésirables signalés dans l'étude sur la colite ulcéreuse menée chez les enfants (étude Peds UC) et dans les études sur la colite ulcéreuse menées chez les



adultes (études ACT 1 et ACT 2) étaient généralement concordants. Les manifestations indésirables les plus courantes notées dans l'étude Peds UC étaient les infections des voies respiratoires supérieures, la pharyngite, les douleurs abdominales, la fièvre et les céphalées. Au total, 20 manifestations indésirables graves sont survenues dans l'étude Peds UC : 10 étaient des manifestations indésirables graves liées à la colite ulcéreuse, 7 étaient des infections (c.-à-d. une cellulite, une infection urinaire, une pneumonie, une pharyngite, une colite ulcéreuse, une infection virale et une infection par ailleurs non spécifiée) et les 3 autres étaient une anémie, une neutropénie et une pancréatite. En outre, 12 autres manifestations indésirables considérées comme sévères ont également été relevées (4 étaient liées à la colite ulcéreuse, 3 étaient des douleurs abdominales et il y a eu un cas de chacune des manifestations suivantes : pharyngite, sinusite, malnutrition, inflammation et céphalées). Aucun des effets indésirables jugés graves ou sévères ne constituait une infection opportuniste.

Des infections ont été signalées chez 31 (51,7 %) des 60 patients traités dans l'étude Peds UC, et 22 d'entre eux (36,7 %) ont nécessité un traitement antimicrobien par voie orale ou parentérale. La proportion de patients ayant présenté une infection dans l'étude Peds UC était comparable à celle observée dans l'étude sur la maladie de Crohn menée chez les enfants (REACH), mais elle était supérieure à celle observée dans les études sur la colite ulcéreuse menées chez les adultes (ACT 1 et ACT 2). Contrairement à l'étude REACH, où les infections se sont révélées plus fréquentes lorsque les perfusions étaient administrées toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 12 semaines, dans l'étude Peds UC, la fréquence globale des infections a été semblable dans les deux groupes de traitement d'entretien, soit : administration toutes les 8 semaines (13/22 [59,1 %]) et administration toutes les 12 semaines (14/23 [60,9 %]). Dans l'étude Peds UC, des infections graves ont été signalées chez 3 des 22 patients (13,6 %) qui recevaient une perfusion toutes les 8 semaines et chez 3 des 23 patients (13,0 %) qui recevaient une perfusion toutes les 12 semaines à titre de traitement d'entretien. Les infections des voies respiratoires supérieures (7/60 [11,7 %]) et la pharyngite (5/60 [8,3 %]) étaient les infections du système respiratoire le plus fréquemment signalées parmi tous les patients traités. Les infections qui sont survenues chez plus d'un patient dans l'un ou l'autre des groupes de traitement et ayant nécessité un traitement antimicrobien étaient la pharyngite (4/60 [6,7 %]), les infections urinaires (4/60 [6,7 %]) et la bronchite (2/60 [3,3 %]).

En tout, 8 (13,3 %) des 60 patients traités ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, dont 4 des 22 patients (18,2 %) qui recevaient une perfusion toutes les 8 semaines et 3 des 23 patients (13,0 %) qui recevaient une perfusion toutes les 12 semaines à titre de traitement d'entretien. Aucune réaction grave liée à la perfusion n'a été signalée. En fait, toutes ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée.

Au cours des 54 semaines, 4 patients sur 52 (7,7 %) ont développé des anticorps anti-infliximab.

Dans l'étude Peds UC, le nombre de patients était plus élevé dans le groupe d'âge des 12 à 17 ans que dans celui des 6 à 11 ans (45/60 [75,0 %] vs 15/60 [25,0 %]). Bien que le nombre de patients dans chacun de ces sous-groupes soit trop faible pour qu'il soit possible de tirer des conclusions définitives quant aux effets de l'âge sur les manifestations liées à l'innocuité, on a néanmoins observé que la proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables graves était plus grande chez les patients plus jeunes que chez les patients plus âgés. Il en était de même pour la proportion de patients ayant dû interrompre le traitement en raison de manifestations indésirables et pour la proportion de patients ayant présenté une infection. Par contre, la proportion de patients ayant présenté des infections graves était comparable dans les deux groupes d'âge. Les proportions globales de manifestations indésirables et de réactions liées à la perfusion étaient semblables dans les 2 groupes (6 à 11 ans et 12 à 17 ans).

## 9.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance mondiale de l'infliximab pour injection, on a signalé d'autres manifestations indésirables, dont certaines ont été fatales. Ces manifestations sont présentées au **tableau 6** (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Infections et Réactions liées à la perfusion*). Étant donné que ces manifestations indésirables sont spontanément signalées 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'utilisation de l'infliximab pour injection.

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, les manifestations indésirables graves signalées le plus souvent chez les enfants ont été les infections (parfois fatales), y compris les infections opportunistes et la tuberculose, les réactions liées à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité. Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, les manifestations indésirables graves survenues chez les enfants et déclarées spontanément comprennent également des affections malignes, des anomalies transitoires des taux d'enzymes hépatiques, des cas de syndrome pseudolupique et la formation d'auto-anticorps.

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, on a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités par l'infliximab pour injection. La vaste majorité de ces cas sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse, Lymphome hépatosplénique à cellules T*).

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été très rarement signalés chez les patients traités par l'infliximab pour injection.

**Tableau 6 : RAPPORTS DE PHARMACOVIGILANCE**

Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab pour injection), purpura thrombocytopénique idiopathique, anémie hémolytique, pancytopenie, purpura thrombocytopénique thrombotique
Manifestations générales et reliées au point d'administration	Réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions liées à la perfusion, maladie sérique
Affections cardiaques	Épanchement péricardique, ischémie myocardique/infarctus du myocarde (dans les 24 heures qui ont suivi l'instauration de la perfusion), arythmie (dans les 24 heures qui ont suivi l'instauration de la perfusion)
Troubles oculaires	Perte visuelle transitoire survenue pendant ou dans les 2 heures qui ont suivi la perfusion
Affections du système immunitaire	Vascularite, sarcoïdose
Néoplasmes bénins et malins	Lymphome hépatosplénique à cellules T (la vaste majorité dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse : surtout chez des adolescents et des jeunes adultes), affections malignes pédiatriques, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel, cancer du col de l'utérus
Affections hépatobiliaires	Lésions hépatocellulaires, hépatite, jaunisse, hépatite auto-immune, insuffisance hépatique

Affections du système nerveux	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), neuropathies, engourdissement, crise épileptique, sensation de fourmillements, myélite transverse, accidents vasculaires cérébraux survenant approximativement dans les 24 heures suivant le début de la perfusion
Infections et infestations	Infections opportunistes (comme l'aspergillose, les infections dues à des mycobactéries atypiques, la coccidioïdomycose, la cryptococcose, la candidose, l'histoplasmosse, la légionellose, la listériose, et la pneumocystose), salmonellose, sepsie, tuberculose, infections à protozoaires et réactivation du virus de l'hépatite B et infection par un vaccin (par suite de l'exposition in utero à l'infliximab pour injection)*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Maladie pulmonaire interstitielle, y compris la fibrose pulmonaire et la pneumonie interstitielle, d'évolution rapide
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Vascularite (à prédominance cutanée), psoriasis, y compris une première manifestation et psoriasis pustuleux (à prédominance palmaire et plantaire), érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatose bulleuse à IgA linéaire (DIGAL), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions lichénoïdes

\* Y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG); voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques**.

## 10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 10.1 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 participaient aux essais cliniques recevaient au moins un autre médicament de manière concomitante. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, les médicaments pris en concomitance (en dehors du MTX) étaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'acide folique, des corticostéroïdes et/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-mercaptopurine/azathioprine (6-MP/AZA), du MTX et des aminosalicylés. Les patients atteints de la maladie de Crohn qui recevaient des immunosuppresseurs ont eu tendance à présenter moins de réactions liées à la perfusion que ceux qui n'en recevaient pas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité et EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion**).

### 10.2 Interactions médicament-médicament

#### Utilisation d'REMSIMA<sup>MC</sup> avec d'autres agents biologiques

L'utilisation d'REMSIMA<sup>MC</sup> avec d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'REMSIMA<sup>MC</sup>, y compris l'anakinra ou l'abatacept, n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'infections**).

#### Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques

Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en concomitance avec REMSIMA<sup>MC</sup>. Il est également déconseillé d'administrer des vaccins vivants aux nourrissons exposés in utero à l'infliximab pour injection, et ce, pendant au moins 6 mois après la naissance (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Il est déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en concomitance avec REMSIMAMC (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

#### Substrats du cytochrome P450

La formation des enzymes du CYP450 peut être inhibée par des concentrations accrues de cytokines (p. ex. TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, IFN) libérées en cas d'inflammation chronique. On s'attend donc à ce que la formation de ces enzymes se normalise dans le cas d'une molécule, comme l'infliximab pour injection, qui exerce un effet antagoniste sur l'activité des cytokines. Après l'instauration ou l'interruption d'REMSIMAMC chez les patients traités par des substrats du CYP450 ayant un indice thérapeutique étroit, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex. de la warfarine) ou la concentration du médicament (p. ex. de cyclosporine ou de théophylline) et d'ajuster la dose du médicament au besoin.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **10.3 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **10.4 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec les plantes médicinales n'a été établie.

### **10.5 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

## **11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **11.1 Mode d'action**

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k ayant un poids moléculaire d'environ 149 100 daltons. Il 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  $10^{10}$  M<sup>-1</sup>. Il est produit à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en fed-batch et est purifié en plusieurs étapes comprenant l'inactivation et l'élimination des virus présents.

L'infliximab neutralise l'activité biologique du TNF $\alpha$  en se fixant avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNF $\alpha$  et inhibe la fixation du TNF $\alpha$  à ses

récepteurs<sup>9,10,11</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>12</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>10</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>13,14</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>15</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 pour injection après le début de la maladie favorise la guérison des articulations érodées.

## 11.2 Pharmacodynamie

### Préclinique

L'infliximab se fixe avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNF $\alpha$  et empêche l'interaction du TNF $\alpha$  avec ses récepteurs, neutralisant du coup l'activité biologique du TNF $\alpha$ <sup>9,10</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>10</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>11</sup>, des lymphocytes B et T<sup>13,14</sup>, ainsi que des cellules épithéliales<sup>14</sup>.

L'infliximab neutralise de façon spécifique la cytotoxicité déclenchée par le TNF $\alpha$ , mais non la lymphotoxine  $\alpha$ <sup>10</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'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

---

<sup>9</sup> Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, Le J, Woulfe DS, Probert L, Kollias G, Ghayeb J, Vilcek J, Daddona PE. The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF *in vitro* and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality *in vivo*. *Cytokine* 1995;7:15-25.

<sup>10</sup> Beutler B. Tumour necrosis factor. The molecules and their emerging roles in medicine. Raven Press, NY, 1992.

<sup>11</sup> Boussiotis VA, Nadler LM, Strominger JL, Goldfeld AE. Tumour necrosis factor  $\alpha$  is an autocrine growth factor for normal human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7007-7011.

<sup>12</sup> Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SBA, Elliott MJ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Chronic exposure to tumour 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* 1994;94:749-760.

<sup>13</sup> Watkins PE, Warren BF, Stephens S, Ward P, Foulkes R. Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha. *Gut* 1997;40:628-633.

<sup>14</sup> Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. *Br J Rheum* 1996;35:738-45.

<sup>15</sup> Chu CQ, Field M, Feldmann M, *et al.* Localization of tumor necrosis factor  $\alpha$  in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1991;34:1125-1132.

bioactivité du TNF $\alpha$ .

Chez une souris transgénique (Tg197) exprimant de façon constitutive le TNF $\alpha$  humain, l'infliximab pour injection, 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 pendant 10 semaines de traitement, ce qui démontre que l'infliximab pour injection neutralise le TNF $\alpha$  in vivo.

## Clinique

De fortes concentrations de TNF $\alpha$  ont été mises en évidence dans les articulations des polyarthritiques<sup>16</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. Ceci concorde avec l'activité élevée de la maladie<sup>16</sup>. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par l'infliximab pour injection 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>16</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>16</sup>. Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, le traitement par l'infliximab pour injection 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 l'infliximab pour injection ne s'est pas révélée plus faible que celle de cellules prélevées chez des patients non traités. Le traitement du rhumatisme psoriasique par l'infliximab pour injection 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 par l'infliximab pour injection agit sur les caractéristiques histopathologiques du psoriasis en plaques, comme en ont témoigné des échantillons biopsiques de lésions psoriasiques cutanées recueillis 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*) –  $\gamma$  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 l'infliximab pour injection a permis d'observer des changements correspondant à une cicatrisation 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 l'infliximab pour injection 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 pour injection 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.

---

<sup>16</sup> Plevy SE, Landers CS, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF $\alpha$  and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997;159:6276-6282.

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 pour injection que chez les patients recevant un placebo.

### 11.3 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 pour injection 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 pour injection est d'environ 7,7 à 10 jours. Lors des essais portant sur la colite ulcéreuse, la demi-vie terminale de l'infliximab pour injection 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	2282	788	2038
CL (mL/jour/kg)	6,4	4,4	6,3	4,9
VD <sub>éq</sub> * (mL/kg)	67,5	57,2	80	65
t <sub>1/2</sub> (jours)	8	9,1	7,8	10
* Volume de distribution à l'équilibre				

**Absorption** : L'infliximab pour injection étant administré par voie intravasculaire, il est dépourvu de profil d'absorption.

**Distribution** : L'infliximab pour injection 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 entre 4,0 et 5,60 litres chez une personne de 70 kg, correspond au volume sanguin total.

**Métabolisme** : On croit que l'infliximab pour injection est métabolisé 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.

**Élimination** : L'infliximab pour injection n'a pas été retrouvé dans les urines sous forme inchangée (molécule intacte) après la perfusion intraveineuse.

À la suite de l'administration d'une première dose d'infliximab pour injection, 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 pour injection après un traitement répété 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 de maladie de Crohn modérée ou sévère. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab pour injection 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 pour injection 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 pour injection inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion variait 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 pour injection 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 prenait du MTX en concomitance.

### **Populations particulières et états pathologiques**

Aucune différence importante dans la clairance ou le volume de distribution n'a été observée 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 d'infliximab pour injection.

**Enfants :** Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'infliximab (y compris la concentration maximale et le creux sérique) étaient généralement similaires chez les enfants (de 6 à 17 ans) atteints de la maladie de Crohn et chez ceux atteints de colite ulcéreuse, après administration d'une dose d'infliximab de 5 mg/kg. Des valeurs similaires de la demi-vie terminale ont en outre été notées chez les enfants atteints de la maladie de Crohn et les adultes atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Cependant, les valeurs médianes de la concentration sérique maximale et de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre de l'infliximab étaient plus faibles, d'environ 13 % et 25 % respectivement, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse que chez les adultes atteints de la même maladie. La portée clinique des concentrations sériques relativement plus faibles de l'infliximab chez les enfants est inconnue (*voir INDICATIONS, Enfants et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).

## **12 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver le produit lyophilisé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (entre 36 °F et 46 °F). Ne pas utiliser après la date de péremption.

Sur les lieux de la reconstitution seulement, REMSIMA<sup>MC</sup> peut aussi être conservé dans sa boîte d'origine à des températures ne dépassant pas 30 °C pendant une période continue de 6 mois au maximum, sans toutefois aller au-delà de la date de péremption pour le produit



réfrigéré imprimée sur la boîte. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, la date de péremption hors du réfrigérateur (année-mois) doit être inscrite sur la boîte, et REMSIMAMC ne peut dès lors être remis au réfrigérateur.

### **13 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

#### **Après la reconstitution et la dilution**

Une fois reconstituée, la solution REMSIMA<sup>MC</sup> (infiximab pour injection) conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures à la température ambiante (25 °C). La solution diluée demeure stable pendant 48 heures si elle est conservée à une température comprise entre  $5 \pm 3$  °C et  $30 \pm 2$  °C/65 ± 5 % d'humidité relative (HR). 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.

#### **Manipulation dans des conditions aseptiques contrôlées et validées**

La stabilité chimique et physique en cours d'emploi de la solution reconstituée dans le sac pour perfusion a été démontrée pour une période maximale de 28 jours à une température de 2 à 8 °C, et pour 24 heures de plus à 25 °C une fois que le produit est sorti du réfrigérateur, si la solution REMSIMA<sup>MC</sup> a été reconstituée et diluée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : Infliximab

Nom chimique : Infliximab

Masse moléculaire : 149 100 daltons

Formule développée : La molécule d'infliximab contient 1328 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-biantennaire à fucose central 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 : REMSIMAMC est une poudre lyophilisée blanche stérile pour perfusion intraveineuse.

#### **Caractéristiques du produit**

La substance médicamenteuse de l'infliximab est un anticorps monoclonal (ACM) chimérique (homme-souris) IgG purifié dérivé de l'ADN recombinant 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) (VH et VL, 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).

### **15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS**

#### **15.1 Conception des essais comparatifs et aspects démographiques des études**

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre REMSIMAMC et le médicament biologique de référence comprennent :

- Une étude pharmacocinétique comparative déterminante de phase I PLANETAS (CT-P13 1.1) menée chez 250 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, parmi lesquels 128 patients ont été traités par REMSIMAMC.

- Une étude comparative déterminante de l'efficacité et de l'innocuité PLANETRA (CT-P13 3.1), menée chez 606 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, parmi lesquels 302 patients ont été traités par REMSIMAMC.

Un résumé de la méthode des deux études et des caractéristiques démographiques des sujets qui y ont participé est présenté au **tableau 7**.

**Tableau 7 : Résumé de la méthode des essais et des données démographiques des patients**

<b>Étude</b>	<b>Plan de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée du traitement</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge moyen (min.-max.)</b>	<b>Sexe n (%)</b>
CT-P13 1.1 (étude PLANETAS)	Étude prospective multicentrique de phase I, à répartition aléatoire et à double insu sur plusieurs perfusions intraveineuses d'une dose unique, chez des groupes parallèles de sujets atteints de spondylarthrite ankylosante	REMSIMAMC ou REMICADE® administré à la dose de 5 mg/kg, sous forme de perfusion intraveineuse de 2 heures, aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et jusqu'à la semaine 54	250	38,9 (de 18 à 69 ans)	202 (80,8 %) hommes 48 (19,2 %) femmes
CT-P13 3.1, (étude PLANETRA)	Étude prospective multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu sur plusieurs perfusions d'une dose unique, chez des groupes parallèles de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde	REMSIMAMC ou REMICADE® administré à la dose de 3 mg/kg, sous forme de perfusion intraveineuse de 2 heures, aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 54, en association avec du MTX et de l'acide folique; 54 semaines	606	48,8 (de 18 à 75 ans)	105 (17,3 %) hommes 501 (82,7%) femmes

## 15.2 Résultats

### 1.1.1 Études comparatives de biodisponibilité

#### 15.2.1.1 Pharmacocinétique

##### Étude pharmacocinétique pivot PLANETAS

L'étude PLANETAS est une étude à répartition aléatoire et à double insu, menée sur des groupes parallèles de patients atteints de spondylarthrite ankylosante, qui vise à démontrer la comparabilité pharmacocinétique d'REMSIMAMC à REMICADE®. Une dose de 5 mg/kg a été administrée à des intervalles de 8 semaines après les trois premières doses de « charge », administrées aux semaines 0, 2, et 6. La comparabilité pharmacocinétique a été évaluée entre la semaine 22 (dose 5) et la semaine 30 (dose 6). Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés au **tableau 8**. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne géométrique pour l'ASC<sub>T</sub> et la C<sub>max, éq</sub> et de moyenne (CV en %) pour la C<sub>min, éq</sub> et la T<sub>½</sub>.

**Tableau 8 : Valeurs sériques des paramètres pharmacocinétiques : population évaluée pour le profil pharmacocinétique entre les semaines 22 et 30 (étude PLANETAS – spondylarthrite ankylosante)**

Paramètre	Traitement	n	Moyenne géométrique	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg*h/mL)	REMSIMAMC (5 mg/kg)	112	32 765	104	94,3 – 116
	REMICADE® (5 mg/kg)	110	31 359		
C <sub>max, éq</sub> (µg/mL)	REMSIMAMC (5 mg/kg)	113	147	102	94,7 – 109
	REMICADE <sup>MD</sup> (5 mg/kg)	110	145		
C <sub>min, éq</sub> (µg/mL)	REMSIMAMC (5 mg/kg)	109	2,47	114	89,0 – 145
	REMICADE® (5 mg/kg)	109	2,17		
T <sub>½</sub> (h)	REMSIMAMC (5 mg/kg)	103	279	98,6	91,4 – 106
	REMICADE® (5 mg/kg)	98	283		

ASC<sub>T</sub> = aire sous la courbe concentration-temps pendant l'intervalle entre les doses; C<sub>max, éq</sub> = concentration sérique maximale à l'état d'équilibre; C<sub>min, éq</sub> = concentration sérique minimale à l'état d'équilibre; T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination terminale : IC = intervalle de confiance

Remarque : On a comparé les paramètres pharmacocinétiques, ASC<sub>T</sub>, C<sub>max, éq</sub>, C<sub>min, éq</sub> et T<sub>1/2</sub> à l'état d'équilibre, observés chez les patients traités par REMSIMAMC et chez ceux traités par REMICADE® à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA), avec le traitement considéré comme un effet fixe et les scores BASDAI initial et par région anatomique pris comme covariables. Les valeurs et les intervalles de confiance à 90 % pour les différences sur l'échelle logarithmique ont été exponentiellement augmentés pour obtenir une estimation des rapports des moyennes géométriques sur l'échelle d'origine.

## 15.2.2 Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

### Efficacité

#### Étude PLANETRA

L'étude déterminante de comparabilité de l'efficacité et de l'innocuité, comparant REMSIMAMC à REMICADE®, était une étude prospective multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et double insu, menée sur des groupes parallèles de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive qui n'obtenaient pas de réponse adéquate au méthotrexate seul.

Dans cette étude, les patients recevaient une dose de REMSIMAMC (3 mg/kg) ou une dose de REMICADE® (3 mg/kg) sous forme de perfusion intraveineuse de 2 heures aux semaines 0, 2 et 6, et toutes les 8 semaines pour tous les cycles subséquents, jusqu'à la semaine 54. REMSIMAMC et REMICADE® ont été coadministrés avec du méthotrexate et de l'acide folique.

Les taux de réponse selon les critères ACR 20 à la semaine 30 (le paramètre d'efficacité principal) ont été de 184 patients sur 320 (60,95 %) et de 179 patients sur 304 (58,9 %) pour REMSIMAMC et REMICADE® respectivement. L'estimation de la différence entre les traitements était de 0,02 (IC à 95 % : [-0,06, 0,10]), ce qui est entièrement compris dans la marge d'équivalence prédéfinie de -15,0 % à 15 % (**tableau 9**).

Des réductions du taux de protéine C réactive (PCR) ont été obtenues à la semaine 54 chez 233 patients sur 302 (77,2 %) avec REMSIMAMC et chez 224 patients sur 302 (73,9 %) avec REMICADE®, la variation moyenne étant de  $-0,68 \pm 2,18$  et de  $-0,65 \pm 2,63$  mg/dL, respectivement. Des réductions de la vitesse de sédimentation (VS) des hématies ont été obtenues à la semaine 54 chez 233 patients sur 302 (77,2 %) avec REMSIMAMC et chez 225 patients sur 304 (74,0 %) avec REMICADE®, la variation moyenne étant de  $-12,0 \pm 22,00$  et de  $-15,1 \pm 21,71$  mm/h, respectivement.

Au **tableau 9**, on compare les réponses ACR20/50/70 obtenues avec REMSIMAMC et REMICADE® aux semaines 14, 30 et 54.

**Tableau 9 : Proportion de patients obtenant une réponse clinique selon les critères ACR 20, ACR 50 et ACR 70 aux semaines 14, 30 et 54 (méthode binomiale exacte) – étude PLANETRA (ensemble de la population répartie aléatoirement)**

Cotes ACR		n/N (%)		Estimation de la différence entre les traitements <sup>[1]</sup>	IC à 95 % pour l'estimation de la différence entre les traitements
		REMSIMAMC	REMICADE®		
ACR 20	Semaine 14	192/302 (63,6)	177/304 (58,2)	0,05	-0,03, 0,13

Cotes ACR		n/N (%)		Estimation de la différence entre les traitements <sup>[1]</sup>	IC à 95 % pour l'estimation de la différence entre les traitements
		REMSIMAMC	REMICADE®		
	Semaine 30 (paramètre principal)	184/302 (60,9)	179/304 (58,9)	0,02	-0,06, 0,10
	Semaine 54	172/302 (57,0)	158/304 (52,0)	0,05	-0,03, 0,13
ACR 50	Semaine 14	100/302 (33,1)	91/304 (29,9)	0,03	-0,04, 0,11
	Semaine 30	107/302 (35,4)	103/304 (33,9)	0,02	-0,06, 0,09
	Semaine 54	100/302 (33,1)	96/304 (31,6)	0,02	-0,06, 0,09
ACR 70	Semaine 14	42/302 (13,9)	37/304 (12,2)	0,02	-0,04, 0,07
	Semaine 30	50/302 (16,6)	47/304 (15,5)	0,01	-0,05, 0,07
	Semaine 54	49/302 (16,2)	46/304 (15,1)	0,01	-0,05, 0,07

ACR 20 = 20 % d'amélioration selon les critères ACR; ACR 50 = 50 % d'amélioration selon les critères ACR; ACR 70 = 70 % d'amélioration selon les critères ACR; IC = intervalle de confiance; n = nombre de patients évalués; N = nombre total de patients de ce groupe

[1] Estimation de la différence de proportions entre les deux groupes sous traitement (REMSIMAMC – REMICADE®) à l'aide de la méthode binomiale exacte

## Innocuité

Les types, la fréquence et la sévérité des effets indésirables associés au médicament biosimilaire étaient comparables aux effets associés au médicament biologique de référence.

L'innocuité d'REMSIMAMC et de REMICADE® durant la période de transition-prolongation (de la semaine 54 à la semaine 102) était comparable à celle observée durant les 54 premières semaines.

### 15.3 Immunogénicité

Dans les deux études, PLANETAS et PLANETRA, la positivité à l'égard des AAM a été confirmée au moyen d'un test faisant appel à des anticorps neutralisants.

Un résumé des tests d'immunogénicité (titres d'AAM et d'AcN) est présenté au **tableau 10** pour l'étude PLANETAS et au **tableau 11** pour l'étude PLANETRA.

**Tableau 10 : Résumé des tests d'immunogénicité : population soumise à une évaluation de l'innocuité – étude PLANETAS – spondylarthrite ankylosante**

	<b>REMSIMAMC 5 mg/kg (N = 128) n (%)</b>	<b>REMICADE® 5 mg/kg (N = 122) n (%)</b>	<b>Total (N = 250) n (%)</b>
<b>Visite de sélection</b>			
AAM positif	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
AcN positif (% AAM positif)	1 (50,0)	1 (100,0)	2 (66,7)
AAM négatif	125 (97,7)	119 (97,5)	244 (97,6)
<b>Semaine 14</b>			
AAM positif	11 (8,6)	13 (10,7)	24 (9,6)
AcN positif (% AAM positif)	10 (90,9)	3 (100,0)	23 (95,8)
AAM négatif	110 (85,9)	105 (86,1)	215 (86,0)
<b>Semaine 30</b>			
AAM positif	32 (25,0)	25 (20,5)	57 (22,8)
AcN positif (% AAM positif)	31 (96,9)	24 (96,0)	55 (96,5)
AAM négatif	85 (66,4)	86 (70,5)	171 (68,4)
<b>Semaine 54</b>			
AAM positif	25 (19,5)	28 (23,0)	53 (21,2)
AcN positif (% AAM positif)	25 (100)	28 (100,0)	53 (100,0)
AAM négatif	84 (65,6)	77 (63,1)	161 (64,4)
<b>Dernière visite</b>			
AAM positif	44 (34,4)	35 (28,7)	79 (31,6)
AcN positif (% AAM positif)	43 (97,7)	35 (100,0)	78 (98,7)
AAM négatif	78 (60,9)	78 (63,9)	56 (62,4)

AAM = anticorps anti-médicament; N = nombre total de patients dans le groupe; AcN = anticorps neutralisants  
 Remarque : Dans le test d'immunogénicité, la recherche d'AAM comprenait un test à la visite de sélection et un test de confirmation. Les échantillons dont les résultats étaient positifs à la visite de sélection ont été additionnés d'une quantité excédentaire de médicament en vue de déterminer s'il s'agissait de vrais positifs. Les pourcentages du test des anticorps neutralisants (AcN) sont fondés sur le nombre de résultats positifs pour les AAM décelés à cette même visite.

**Tableau 11 : Résumé des tests d'immunogénicité : population soumise à une évaluation de l'innocuité – étude PLANETRA – polyarthrite rhumatoïde**

	<b>REMSIMAMC 3 mg/kg (N = 302) n (%)</b>	<b>REMICADE® 3 mg/kg (N = 300) n (%)</b>	<b>Total (N = 602) n (%)</b>
<b>Visite de sélection</b>			
AAM positif	9 (3,0)	6 (2,0)	15 (2,5)
AcN positif (% AAM positif)	3 (33,3)	2 (33,3)	5 (33,3)
AAM négatif	292 (96,7)	292 (97,3)	584 (97,0)
<b>Semaine 14</b>			
AAM positif	69 (22,8)	70 (23,3)	139 (23,1)



	<b>REMSIMAMC 3 mg/kg (N = 302) n (%)</b>	<b>REMICADE® 3 mg/kg (N = 300) n (%)</b>	<b>Total (N = 602) n (%)</b>
AcN positif (% AAM positif)	69 (100,0)	67 (95,7)	136 (97,8)
AAM négatif	203 (67,2)	201 (67,0)	404 (67,1)
<b>Semaine 30</b>			
AAM positif	122 (40,4)	122 (40,7)	244 (40,5)
AcN positif (% AAM positif)	121 (99,2)	122 (100,0)	243 (99,6)
AAM négatif	130 (43,0)	131 (43,7)	261 (43,4)
<b>Semaine 54</b>			
AAM positif	124 (41,1)	108 (36,0)	232 (38,5)
AcN positif (% AAM positif)	123 (99,2)	104 (96,3)	227 (97,8)
AAM négatif	113 (37,4)	110 (36,7)	223 (37,0)
<b>Dernière visite</b>			
AAM positif	158 (52,3)	151 (50,3)	309 (51,3)
AcN positif (% AAM positif)	155 (98,1)	148 (98,0)	303 (98,1)
AAM négatif	111 (36,8)	118 (39,3)	229 (38,0)

AAM = anticorps anti-médicament; N = nombre total de patients dans le groupe; AcN = anticorps neutralisants  
Remarque : Dans le test d'immunogénicité, la recherche d'AAM comprenait un test à la visite de sélection et un test de confirmation des résultats positifs. Les échantillons dont les résultats étaient positifs à la visite de sélection ont été additionnés d'une quantité excédentaire de médicament en vue de déterminer s'il s'agissait de vrais positifs. Les pourcentages du test des anticorps neutralisants (AcN) sont fondés sur le nombre de résultats positifs pour les AAM décelés à cette même visite.

Les résultats aux tests d'immunogénicité observés avec REMSIMAMC et avec le médicament biologique de référence durant la période de transition-prolongation (de la semaine 54 à la semaine 102) étaient comparables aux résultats observés jusqu'à la semaine 54.

## 16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES

### 16.2 Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques

#### Études in vitro

Comme REMSIMAMC est un produit biosimilaire et que les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'infliximab pour injection ont déjà été décrites pour le médicament biologique de référence, REMICADE®, cette section résume les études comparatives approfondies qui ont été réalisées pour comparer la pharmacologie d'REMSIMAMC à celle de REMICADE®.

#### Pharmacodynamie

L'activité biologique de l'infliximab peut être divisée en deux parties. Le mécanisme d'action principal lié au fragment [F(ab')<sub>2</sub>] implique la neutralisation du TNFα par liaison à ce facteur et l'inhibition de la voie de signalisation qui régule la prolifération cellulaire. Les essais qui ont été menés à cette fin ont porté notamment sur la neutralisation de l'activité du TNFα in vitro, l'apoptose, l'affinité de liaison au TNFα (détection par résonance plasmonique de surface [SPR]), la puissance de la liaison au TNFα mesurée par un test ELISA et l'affinité de liaison au TNFα (mesurée par un test ELISA cellulaire). Le mécanisme d'action secondaire [lié au

fragment Fc de la molécule, seul ou combiné au fragment F(ab')<sub>2</sub>] implique l'activation des réponses immunitaires, notamment la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC), la cytotoxicité cellulaire dépendant du complément (CDC); les activités biologiques pertinentes comprennent l'affinité de liaison pour la famille FcγR (par SPR), l'affinité de liaison pour le FcRn (par SPR) et l'affinité de liaison pour le C1q (par ELISA).

Les études pharmacodynamiques primaires ont englobé 33 études in vitro évaluant l'affinité de liaison d'REMSIMAMC et de REMICADE® à des formes solubles (de différentes espèces) et transmembranaires (humaines) de TNFα, TNFβ, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa, FcRn et C1q; la neutralisation de l'activité du TNFα; la CDC, l'ADCC, les effets apoptotiques et la réactivité croisée avec divers tissus humains. On présente ci-dessous un aperçu de la méthode utilisée dans ces études et des principaux résultats (**tableau 12**).

**Tableau 12 : Résumé des études comparant l'activité in vitro d'REMSIMAMC et de REMICADE®**

Méthode	Principaux résultats
<b>liés au F(ab')<sub>2</sub></b>	
Comparaison de la liaison d'REMSIMAMC et de REMICADE® au TNF $\alpha$ humain (hTNF $\alpha$ ) en utilisant le test ELISA	<p>Les affinités de liaison relatives d'REMSIMAMC et de REMICADE® se sont révélées comparables.</p> <p>Il a été démontré qu'REMSIMAMC et REMICADE® présentaient une affinité de liaison comparable au TNF<math>\alpha</math> humain monomère et trimère.</p>
Comparaison de la liaison d'REMSIMAMC et de REMICADE® au TNF $\alpha$ humain par détection de résonance plasmonique de surface [SPR]	<p>Capacité similaire de fixation à l'équilibre (<math>K_D</math>) au TNF<math>\alpha</math> humain trimère. Les affinités de liaison d'REMSIMAMC et REMICADE® au TNF<math>\alpha</math> humain monomère et trimère ont été comparables.</p> <p>Les affinités de liaison relatives d'REMSIMAMC et de REMICADE® se sont révélées comparables.</p> <p>Il a été démontré qu'REMSIMAMC et REMICADE® présentaient une affinité de liaison au TNF<math>\alpha</math> humain monomère et trimère comparable.</p>
Comparaison de l'affinité de liaison à la forme transmembranaire du TNF $\alpha$ humain d'REMSIMAMC et de REMICADE®, à l'aide du test ELISA cellulaire	Les affinités de liaison relatives d'REMSIMAMC et de REMICADE® se sont révélées comparables.
Évaluation de la spécificité de liaison avec le TNF $\beta$ d'REMSIMAMC et de REMICADE®	Ni REMSIMAMC ni REMICADE <sup>MD</sup> ne se lie avec le TNF $\beta$ humain.
Détermination de la réactivité croisée avec un tissu humain d'REMSIMAMC et de REMICADE® par une technique immunohistochimique	La réactivité croisée, évaluée sur des échantillons de tissu humain, d'REMSIMAMC biotinylé et de REMICADE® biotinylé s'est révélée comparable.
Comparaison par SPR de l'affinité de liaison d'REMSIMAMC et de REMICADE® au TNF $\alpha$ issu de différentes espèces	Ni REMSIMAMC ni REMICADE® ne se lie au TNF $\alpha$ issu de tissus de souris, de rat, de chien, de porc ou de singe Rhésus.
Essai comparatif de l'effet de neutralisation de l'activité du TNF $\alpha$ humain exercé par REMSIMAMC et par REMICADE®	On a montré que l'effet de neutralisation exercée par REMSIMAMC et par REMICADE® sur l'activité du TNF dans une lignée cellulaire sensible dépendait de la dose de médicament et a été comparable pour les deux produits pour une variance de répétabilité $\leq$ 15 %.

<b>Méthode</b>		<b>Principaux résultats</b>
Comparaison des effets apoptotiques d'REMSIMAMC et de REMICADE®		REMSIMAMC et REMICADE® se lient de façon comparable à la forme transmembranaire du TNF $\alpha$ humain par activation de la voie de signalisation inverse (apoptose). On n'a noté aucune différence statistiquement significative à aucun point de mesure dans le temps.
Comparaison de l'activation de la voie de signalisation inverse		Lorsqu'on a utilisé des cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) prélevées chez des donneurs sains ou des patients atteints de la maladie de Crohn, REMSIMAMC et REMICADE® se sont liés de façon comparable à la forme transmembranaire du TNF $\alpha$ humain par activation de la voie de signalisation inverse, ce qui bloque la production de cytokines pro-inflammatoires.
Effet de blocage du TNF $\alpha$ soluble dans un modèle de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) in vitro	Suppression de la sécrétion de cytokine dans une lignée cellulaire épithéliale par blocage du TNF $\alpha$ soluble	On a constaté que la suppression de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8) dans une lignée de cellules épithéliales co-stimulées a été dose-dépendante et comparable pour les deux médicaments. On n'a pas trouvé de différence statistiquement significative sur le plan de la suppression des cytokines pro-inflammatoires.
	Suppression de l'apoptose des cellules d'une lignée cellulaire épithéliale par blocage du TNF $\alpha$ soluble	On a constaté que la suppression de l'apoptose de cellules d'une lignée de cellules épithéliales par REMSIMAMC et REMICADE® s'est révélée comparable.
<b>liés au récepteur Fc</b>		
Liaison comparative aux récepteurs Fc $\gamma$ : Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa, Fc $\gamma$ RIIb et FcRn par détection de résonance plasmonique de surface [SPR]		Les affinités de liaison relatives d'REMSIMAMC et de REMICADE® aux récepteurs Fc $\gamma$ (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa, Fc $\gamma$ RIIb et FcRn) sont comparables.
Liaison comparative aux récepteurs Fc $\gamma$ : Fc $\gamma$ RIIIa (V et F homozygotes) et Fc $\gamma$ RIIIb par SPR		On a décelé des différences entre REMSIMAMC et REMICADE® sur le plan de l'affinité de liaison relative; on a constaté une moindre fixation aux récepteurs Fc $\gamma$ RIIIa (V et F homozygotes) et Fc $\gamma$ RIIIb dans les lots d'REMSIMAMC.

Méthode		Principaux résultats
Comparaison de la liaison aux récepteurs Fcγ : dosage ex vivo en utilisant des cellules NK et des neutrophiles pour évaluer la fixation aux récepteurs FcγRIIIa et FcγRIIIb, respectivement		<p>On a constaté une différence entre les affinités de liaison relatives moyennes d'REMSIMAMC et de REMICADE® à des récepteurs de cellules NK isolées prélevées chez des donneurs sains ou des patients atteints de la maladie de Crohn; cette différence de liaison au récepteur FcγRIII s'est révélée tributaire du génotype (génotypes V/V et V/F, respectivement). Aucune différence n'a été constatée pour ce qui est du génotype F/F.</p> <p>En présence de sérum dilué prélevé chez des patients atteints de la maladie de Crohn, les différences observées quant à la fixation d'REMSIMAMC et de REMICADE® n'ont pas été évidentes.</p>
		Les affinités de liaison relatives moyennes d'REMSIMAMC et de REMICADE® aux récepteurs de neutrophiles isolés (ex vivo) prélevés chez un donneur sain ou un patient atteint de la maladie de Crohn se sont révélées comparables (le génotype n'a pas été déterminé).
<b>liés au Fc-F(ab')<sub>2</sub></b>		
Comparaison de l'affinité de liaison d'REMSIMAMC et de REMICADE® au récepteur C1q à l'aide d'un test ELISA		Les affinités de liaison relatives d'REMSIMAMC et de REMICADE® se sont révélées comparables.
Comparaison de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) d'REMSIMAMC et de REMICADE®		Les effets cytotoxiques tributaires du complément d'REMSIMAMC et de REMICADE® dirigés contre la forme transmembranaire de TNFα humain dans un lysat de cellules Jurkat ont été comparables. Aucune différence statistique n'a été décelée.
Comparaison de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) entre REMSIMAMC et REMICADE®	En utilisant les cellules Jurkat transmembranaires de TNFα humain comme cellules cibles et des cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) comme cellules effectrices	REMSIMAMC et REMICADE® ont présenté un effet cytotoxique cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) comparable. Aucune différence statistiquement significative n'a été décelée. (Le génotype n'a pas été déterminé.)
	En utilisant les cellules Jurkat transmembranaires de TNFα humain comme cellules cibles et des cellules NK prélevées chez un donneur sain comme cellules effectrices	Lorsqu'on a utilisé comme cellules effectrices des cellules NK prélevées chez un donneur sain (génotype V/F), REMSIMAMC et REMICADE® ont présenté un effet cytotoxique cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) comparable. Aucune différence statistique n'a été décelée.

Méthode	Principaux résultats
<p>En utilisant les cellules Jurkat transmembranaires de TNF<math>\alpha</math> humain comme cellules cibles et des cellules NK prélevées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde comme cellules effectrices</p>	<p>On n'a décelé aucune cytotoxicité notable. Chez le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde, la réponse cytotoxique a probablement été altérée.</p>
<p>En utilisant des cellules Jurkat transfectées comme cellules cibles et des PMBC ou des cellules NK prélevées chez des patients atteints de la maladie de Crohn comme cellules effectrices</p>	<p>Aucune différence n'a été décelée sur le plan de l'ADCC lorsqu'on a utilisé des PBMC prélevées chez des patients atteints de la maladie de Crohn (génotype V/F ou F/F).</p> <p>On a décelé des différences entre REMSIMAMC et REMICADE<sup>®</sup> sur le plan de l'ADCC lorsqu'on a utilisé des cellules NK prélevées chez des patients atteints de la maladie de Crohn comme cellules effectrices. L'effet sur les récepteurs Fc<math>\gamma</math>RIIIa a été spécifique du génotype; des différences ont été observées dans le cas des génotypes V/V et V/F, mais non dans celui des génotypes F/F.</p>
<p>En utilisant des cellules Jurkat transfectées comme cellules cibles et des cellules de sang entier prélevées chez un donneur sain ou chez des patients atteints de la maladie de Crohn comme cellules effectrices</p>	<p>Aucune différence n'a été décelée sur le plan de l'ADCC entre les divers lots d'REMSIMAMC et de REMICADE<sup>®</sup>.</p>
<p>En utilisant des monocytes stimulés par des LPS prélevés chez un donneur sain ou chez un patient atteint de la maladie de Crohn comme cellules cibles, et des PBMC comme cellules effectrices</p>	<p>On n'a relevé aucun effet ADCC d'REMSIMAMC ni de REMICADE<sup>®</sup> lorsqu'on a utilisé des PBMC prélevées chez un donneur sain (V/F) ou chez un patient atteint de la maladie de Crohn (V/F) comme cellules effectrices et des monocytes stimulés par des LPS comme cellules cibles.</p>

Méthode		Principaux résultats
Évaluation de la fonction des macrophages régulateurs	Suppression de la prolifération des cellules T par induction de macrophages régulateurs par un test de réaction lymphocytaire mixte (MLR)	L'inhibition de la prolifération des cellules T dans du PBMC prélevées chez des donneurs sains et des patients atteints de la maladie de Crohn a été comparable et dépendante de la dose pour REMSIMAMC et REMICADE®.
	Analyse quantitative des macrophages de régulation, réalisée à l'aide d'un trieur de cellules marquées par fluorescence (FACS)	L'induction de macrophages régulateurs par MLR allogénique bidirectionnelle utilisant des PBMC génotypiquement compatibles avec des récepteurs FcγRIIIa, prélevées chez des donneurs sains ou chez des patients atteints de la maladie de Crohn, s'est révélée comparable pour REMSIMAMC et REMICADE®.
	Induction de la cicatrisation des cellules de l'épithélium colorectal stimulée par des macrophages régulateurs	REMSIMAMC et REMICADE® se sont révélés comparables lors d'un test MLR sur le plan de la stimulation de la cicatrisation in vitro de cellules lésées de l'épithélium colorectal par des macrophages régulateurs provenant du sang de donneurs sains ou de patients atteints de la maladie de Crohn.

### 16.3 Toxicologie comparative

REMSIMAMC est un produit biosimilaire. Les propriétés toxiques de l'infliximab pour injection chez l'animal ont déjà été étudiées pour le médicament biologique de référence, REMICADE®. Dans cette section, on résume les études de toxicité réalisées pour comparer REMSIMAMC à REMICADE®, suivies des études comparatives de toxicité menées sur REMICADE®.

Pour évaluer l'innocuité d'REMSIMAMC, on a réalisé trois études toxicologiques à doses répétées chez le rat (**tableau 13**). Étant donné que l'infliximab pour injection n'exerce pas d'activité hétérosécifique sur aucune autre espèce que le chimpanzé ou l'humain, ces études visaient à comparer la toxicité générale hors cible d'REMSIMAMC (notamment l'immunogénicité) à celle de REMICADE®. Les études menées sur des espèces autres que le chimpanzé ne permettent pas de reconnaître la toxicité cible. On a conduit deux études toxicologiques à doses répétées d'une durée de deux semaines chez le rat pour comparer le profil de toxicité hors cible d'REMSIMAMC à celui de REMICADE®. Initialement, on a aussi mené une étude préliminaire destinée à établir la posologie de REMICADE® chez le rat pour confirmer le choix des doses dans les études comparatives.

**Tableau 13 : Résumé des études toxicologiques à doses répétées conduites avec REMSIMAMC et REMICADE®**

N° de l'étude	Espèce / sexe / nombre/groupe	Dose (mg/kg) / voie	Durée	DSENO (mg/kg/jour)	Principales constatations
8214167*	Rat / M et F / 5	0, 10, 40 IV REMICADE®	2 doses à 1 semaine d'intervalle	40 mg/kg	Aucune manifestation toxique majeure
8214158	Rat / M et F / 10	0, 10, 40 IV REMSIMAMC et REMICADE®	2 doses à 1 semaine d'intervalle	40 mg/kg	Aucune manifestation toxique majeure; les deux médicaments sont comparables
G09197	Rat / M et F / 10	0, 10, 50 IV REMSIMAMC et REMICADE®	2 doses à 1 semaine d'intervalle	50 mg/kg	Aucune manifestation toxique majeure; les deux médicaments sont comparables

\* Aucune affirmation que cette étude est conforme aux BPL.

IV = intraveineux; M = mâle; F = femelle; DSENO = dose sans effet nocif observable

L'étude 8214167, une étude pilote destinée à établir la posologie de REMICADE® chez le rat, a confirmé qu'une dose allant jusqu'à 40 mg/kg administrée par voie intraveineuse à deux occasions, à une semaine d'intervalle, n'entraînait aucun effet indésirable notable et que, par conséquent, elle pouvait être soumise à d'autres essais. Cette étude n'était pas comparative et ne portait pas sur REMSIMAMC. On a ensuite mené chez le rat deux études toxicologiques à doses répétées, conformes aux BPL : l'étude 8214158 et l'étude G09197. Dans le cadre de ces études, les rats ont reçu par voie intraveineuse REMSIMAMC ou REMICADE®, à des doses de 0, 10 ou 40 mg/kg (étude 8214158) et de 0, 10 ou 50 mg/kg (étude G09197). Dans les deux études, deux doses ont été administrées à une semaine d'intervalle. Aucune de ces études n'a révélé des changements notables liés à la substance étudiée. Dans la première étude, on a observé une numération réticulocytaire absolue minimalement plus élevée chez les mâles et une numération plaquettaire légèrement plus élevée chez les mâles et les femelles à une dose de 40 mg/kg d'REMSIMAMC ou de REMICADE®, ainsi qu'une hyperplasie minime des cellules hépatiques de Kupffer aux doses de 10 et de 40 mg/kg d'REMSIMAMC ou de REMICADE®. Cependant, les changements ont été d'une importance similaire pour les deux substances étudiées. La DSENO (dose sans effet nocif observable), autant pour REMSIMAMC que pour REMICADE®, a été de 40 mg/kg d'inflximab pour injection. Dans la deuxième étude, on a observé une perte d'entrain, une diminution de la consommation de nourriture, des variations de la concentration de créatine kinase et du ratio albumine/globuline et des élévations de la numération réticulocytaire et plaquettaire (%), des taux de protéines totales et, chez les femelles, du poids du foie. Les changements entraînés par REMSIMAMC et par REMICADE® ont été comparables. La DSENO a été la même pour les deux produits : 50 mg/kg/dose. Sur le plan de la toxicité hors cible, on peut considérer qu'REMSIMAMC et REMICADE® sont biosimilaires. Toutefois, en raison de l'absence de toute activité pharmacodynamique primaire chez le rat, les épreuves de toxicité réalisées n'ont pas été suffisamment pertinentes pour prédire l'innocuité chez l'humain. Les analyses d'immunogénicité effectuées dans le cadre de l'étude 8214158 ont montré qu'aucun des échantillons de sérum prélevés chez les animaux traités ne contenait d'anticorps dirigés contre REMSIMAMC ou REMICADE®. Les résultats



toxicocinétiques de l'étude 8214167 indiquent que, pendant toute sa durée, les animaux ont été exposés presque constamment à REMSIMAMC ou à REMICADE®. L'exposition à REMSIMAMC et à REMICADE® a augmenté proportionnellement à l'élévation de la dose de 10 à 40 mg/kg. Les élévations de la C<sub>0</sub>, de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-168</sub> après l'administration de la dose d'REMSIMAMC ou de REMICADE® ont été en général proportionnelles à la dose et les différences entre les sexes ont été inférieures à 50 %.

## 17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

### Polyarthrite rhumatoïde

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection lors de deux essais comparatifs rigoureux, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu : ATTRACT<sup>17</sup> et ASPIRE. La prise concomitante de doses stables d'acide folique, de corticostéroïdes par voie orale (≤ 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 l'atteinte structurale articulaire et l'amélioration de la capacité fonctionnelle. Un résumé de la méthode des études et des caractéristiques démographiques des sujets est présenté au **tableau 14**.

**Tableau 14 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études sur la polyarthrite rhumatoïde et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nom bre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
T22 <sup>18</sup> (ATTRACT)	Étude à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et comparative contre placebo, comportant 5 groupes parallèles et menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré un traitement par le MTX	Infliximab pour injection (3 mg/kg, 10 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivi de perfusions supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines par la suite, jusqu'à la semaine 54	428	52 (de 19 à 80 ans)	96 hommes (22 %) 332 femmes (78 %) 389 Blancs (91 %) 22 Noirs (5 %) 3 Asiatiques (1 %) 14 autres (3 %)
T29 (ASPIRE)	Étude à répartition aléatoire,	Infliximab pour injection (3 mg/kg,	1004	50	290 hommes (29 %)

<sup>17</sup> Lipsky PE, van der Heijde D., St. Clair EW, *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
	multicentrique, à double insu et comparative contre témoin actif, comportant 3 groupes parallèles et menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à un stade précoce et n'ayant jamais reçu de MTX	6 mg/kg) ou placebo administré 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		(de 18 à 76 ans)	714 femmes (71 %) 870 Blancs (86,7 %) 50 Noirs (5 %) 15 Asiatiques (1,5 %) 69 autres (6,8 %)

### Résultats de l'étude ATTRACT (T22)

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection administré en concomitance avec du MTX ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre placebo réunissant 428 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré un traitement par MTX (étude appelée *Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy* ou ATTRACT)<sup>16</sup>. L'âge médian des patients inscrits était de 54 ans; la durée médiane de la maladie était de 8,4 années et le nombre médian d'articulations enflées ou sensibles s'élevait respectivement à 20 et à 31. Ces patients prenaient une dose médiane de 15 mg/semaine de MTX. Ils ont reçu soit un placebo et du MTX, soit l'infliximab pour injection et du MTX selon l'un des quatre schémas posologiques suivants : 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab pour injection par perfusion intraveineuse au début de l'étude, ainsi que 2 et 6 semaines après la première perfusion, suivie de perfusions supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines par la suite.

### Réponse clinique

Toutes les doses et tous les schémas posologiques associant l'infliximab pour injection au MTX ont produit une atténuation des signes et des symptômes, mesurée d'après les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR20)<sup>16</sup>; un plus grand pourcentage de patients recevant un traitement associant l'infliximab pour injection au MTX ont obtenu une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 par comparaison au groupe recevant l'association placebo + MTX (**tableau 15**). Une amélioration statistiquement significative a été observée dès la semaine 2 et a persisté jusqu'à la semaine 102. Des effets plus marqués sur chacune des composantes de la réponse ACR20 ont été notés chez tous les patients traités par l'association l'infliximab pour injection + MTX, par comparaison aux patients traités par l'association placebo + MTX (**tableau 16**). Quelque 10 % des patients traités par l'infliximab pour injection ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme le maintien d'une réponse ACR70 pendant 6 mois, contre 0 % dans le groupe placebo ( $p = 0,018$ ).



**Tableau 15 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 30 et 54 [étude ATTRACT]**

		Infliximab pour injection + MTX			
		3 mg/kg <sup>a</sup>		10 mg/kg <sup>a</sup>	
Réponse	Placebo + MTX	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines
	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 16 : Composantes de la réponse ACR 20 au début de l'étude (ATTRACT) et à la semaine 54**

Paramètre (valeurs médianes)	Placebo + MTX		Infliximab pour injection + MTX <sup>a</sup>	
	(n = 88)		(n = 340)	
	Début de l'étude	Semaine 54	Début de l'étude	Semaine 54
Nbre d'articulations sensibles	24	16	32	8
Nbre d'articulations enflées	19	13	20	7
Douleur <sup>b</sup>	6,7	6,1	6,8	3,3
Évaluation générale par le médecin <sup>b</sup>	6,5	5,2	6,2	2,1
Évaluation générale par le 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> Pour toutes les doses et tous les schémas posologiques de l'association infliximab pour injection + MTX

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

<sup>c</sup> *Health Assessment Questionnaire* : Questionnaire d'évaluation de l'état de santé – Évaluation de 8 paramètres, 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 par rapport 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>17</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. Une réduction de l'évolution de l'atteinte structurale a été observée à la semaine 54 (**tableau 17**) et s'est poursuivie jusqu'à la semaine 102.

**Tableau 17 : Variation des paramètres radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54**

Médiane (percentiles 10, 90)	Placebo + MTX	Infliximab pour injection + MTX (étude ATTRACT)				Valeur $p^a$
		3 mg/kg <sup>a</sup>		10 mg/kg <sup>a</sup>		
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines	
Patients évalués	(n = 64)	(n = 71)	(n = 71)	(n = 77)	(n = 66)	
Patients répartis aléatoirement	(n = 88)	(n = 86)	(n = 86)	(n = 87)	(n = 81)	
Patients ayant participé aux 54 semaines de l'étude	(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 par rapport au début de l'étude	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)	$p < 0,001$
Cote de l'érosion						
Début de l'étude	25 (8, 110)	29 (9, 100)	22 (3, 91)	22 (3, 80)	26 (4, 104)	
Variation par rapport au début de l'étude	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)	$p < 0,001$
Cote du pincement de l'interligne articulaire						
Début de l'étude	26 (3, 88)	29 (4, 80)	20 (3, 83)	24 (1, 79)	25 (3, 77)	
Variation par rapport au début de l'étude	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)	$p < 0,001$

<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 en utilisant le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ) et le questionnaire général sur la qualité de vie liée à la santé (SF-36). Par comparaison à l'association placebo + MTX, toutes les doses et tous les schémas posologiques associant l'infliximab pour injection au MTX ont produit une amélioration nettement plus importante des valeurs moyennes de la cote HAQ et de la cote de la composante physique du SF-36 durant les 54 premières semaines (comparativement aux valeurs initiales); aucune diminution de la cote attribuée à la composante mentale du SF-36 n'a par ailleurs été observée.

L'amélioration médiane (écart 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 infliximab pour injection + MTX ( $p < 0,001$ ). Les effets du traitement sur les cotes HAQ et SF-36 se sont maintenus jusqu'à la semaine 102. Environ 80 % des patients du groupe infliximab pour injection + MTX, toutes doses et tous schémas thérapeutiques compris, ont participé à l'étude jusqu'à la semaine 102.

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

L'étude ASPIRE (T29) a évalué l'efficacité de l'infliximab pour injection sur 54 semaines chez 1004 patients atteints depuis peu ( $\leq 3$  ans) de polyarthrite rhumatoïde évolutive et n'ayant jamais reçu de traitement au MTX. Tous les patients recevaient du MTX (dose pouvant atteindre 20 mg/sem. à la semaine 8) avec soit un placebo, soit de l'infliximab pour injection (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 cette étude, les 3 premières perfusions devaient être administrées sur une période de 2 heures. La durée des perfusions subséquentes pouvait être réduite à un minimum de 40 minutes si les patients ne présentaient aucune réaction grave liée à la perfusion. Les principaux paramètres d'évaluation étaient la réduction des signes et des symptômes (amélioration du score ACR initial) 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 18**.

**Tableau 18 : Résultats d'efficacité de l'étude T29 (ASPIRE) – polyarthrite rhumatoïde à un stade précoce**

		Infliximab pour injection + MTX	
		Placebo + MTX	
		3 mg/kg	6 mg/kg
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 8 semaines
<b>Patients répartis aléatoirement</b>	n = 282	n = 359	n = 363
<b>Paramètres principaux</b>			

		Infliximab pour injection + MTX	
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 8 semaines
Amélioration du score ACR après 54 semaines p/r au début de l'étude (%)			
Moyenne	24,8 %	37,3 %	42,0 %
Médiane	26,4 %	38,9 %	46,7 %
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
Variation de la cote vdH-S après 54 semaines p/r au début			
Moyenne	3,70	0,42	0,51
Médiane	0,43	0,00	0,00
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
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
		$p = 0,030$	$p < 0,001$
<b>Paramètres secondaires</b>			
Proportion de sujets obtenant une réponse clinique à la semaine 54	n = 274	n = 351	n = 355
ACR 20	54 %	62 %	66 %
		$p = 0,028$	$p = 0,001$
ACR 50	32 %	46 %	50 %
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
ACR 70	21 %	33 %	37 %
		$p = 0,002$	$p < 0,001$
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
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
Cote du pincement de l'interligne articulaire			
Moyenne	0,57	0,05	0,24
Médiane	0,00	0,00	0,00
		$p < 0,001$	$p = 0,130$
Patients dont la cote d'érosion = 0 au début de l'étude et à la semaine 54	58 % (23/40)	78 % (39/50)	79 % (38/48)
		$p = 0,037$	$p = 0,028$
Patients n'ayant aucune nouvelle érosion dans des articulations indemnes auparavant	41 % (93/227)	51 % (155/306)	55 % (168/306)
		$p = 0,027$	$p = 0,001$
Amélioration de la capacité fonctionnelle	n = 275	n = 354	n = 358
Amélioration de la cote HAQ entre le début de l'étude et la semaine 54 (moyenne en fonction du temps)			



		Infliximab pour injection + MTX	
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 8 semaines
Moyenne	0,55	0,70	0,77
Médiane	0,57	0,64	0,76
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
Variation de la composante physique du SF-36 entre le début de l'étude et la semaine 54			
Moyenne	10,1	11,7	13,2
Médiane	8,9	10,9	11,8
		$p = 0,099$	$p = 0,003$

### Réponse clinique

Après 54 semaines de traitement, les deux doses d'infliximab pour injection 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 réponses ACR20, ACR50 et ACR70. Dans les groupes où l'infliximab pour injection a été administré avec du MTX, 15 % des patients ont obtenu une réponse importante vs 8 % des patients traités par du MTX seul.

### Réponse évaluée par radiographie

On disposait d'au moins deux clichés radiographiques évaluables pour plus de 90 % des patients. L'inhibition de la progression de l'atteinte structurale a été observée à la semaine 30 et à la semaine 54 dans les groupes traités par l'association infliximab pour injection + MTX, par comparaison aux patients n'ayant reçu que du MTX. L'association infliximab pour injection + MTX a arrêté la progression de l'atteinte articulaire chez 97 % des patients, vs 86 % pour le MTX seul. L'association infliximab pour injection + MTX par comparaison au MTX seul a également permis à une proportion de patients significativement plus grande de conserver des articulations indemnes d'érosion (79 % vs 58 %, respectivement). En outre, un nombre inférieur de patients (47 %) recevant l'association infliximab pour injection + MTX a présenté des érosions dans des articulations jusque-là indemnes par comparaison aux patients traités par MTX seul (59 %).

### Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

Dans les deux groupes traités par de l'infliximab pour injection, l'amélioration de la cote HAQ par rapport à la valeur initiale (moyenne en fonction du temps) a été statistiquement et significativement plus importante au cours des 54 premières semaines par comparaison à celle du groupe MTX seul, soit 0,7 pour l'association infliximab pour injection + 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'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre de 2 études multicentriques, à double insu et comparatives contre placebo menées auprès de sujets atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. (Le score 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). Le plan de l'étude et les caractéristiques démographiques des sujets sont résumés au **tableau 19**. L'activité de la maladie a été mesurée selon les critères de réponse *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 19 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études sur la spondylarthrite ankylosante et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
P01522 <sup>18</sup>	Phase avec répartition aléatoire, à double insu et comparative contre placebo (du début de l'étude à la semaine 12) Phase sans insu, non comparative (de la semaine 12 à la semaine 54)	Phase A : infliximab pour injection (5 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6. Phase B : phase sans insu; infliximab pour injection 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

<sup>18</sup> Braun J, Brandt J, Listing J, *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-1193.

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
ASSERT)	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, comparative contre placebo et multicentrique	<p><b>Étape 1 :</b> placebo (groupe 1) ou infliximab pour injection à 5 mg/kg (groupe 2) administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18</p> <p><b>Étape 2 :</b></p> <p><b>Groupe 1 :</b> Perfusion d'infliximab pour injection à 5 mg/kg aux semaines 24, 26, 30 et toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96</p> <p><b>Groupe 2 :</b> Perfusion d'infliximab pour injection 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 un score BASDAI <math>\geq</math> 3 lors de 2 visites consécutives, ils recevaient alors une perfusion d'infliximab pour injection à 7,5 mg/kg et continuaient par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab pour injection à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96</p>	279	39,8 (de 18 à 74 ans)	<p><b>Hommes :</b> 225 (80,6 %)</p> <p><b>Femmes :</b> 54 (19,4 %)</p> <p><b>Blancs :</b> 273 (97,8 %)</p> <p><b>2 Noirs</b> (0,7 %)</p> <p><b>Asiatiques :</b> 2 (0,7 %)</p> <p><b>Autres :</b> 2 (0,7 %)</p>

La première étude (P01522) a évalué l'infliximab pour injection chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. Au cours de la phase à double insu de 3 mois, les sujets ont reçu soit l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg, soit un placebo aux semaines 0, 2 et 6 (35 sujets dans chaque groupe). À la semaine 12, on a remplacé le placebo par évalué l'infliximab pour injection chez les sujets du groupe témoin, pour que tous les sujets de l'étude reçoivent par la suite l'infliximab pour injection 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 phase de prolongation sans insu 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 pour recevoir soit un placebo (78 patients, groupe 1), soit l'infliximab pour injection 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 pour recevoir de l'infliximab pour injection à 5 mg/kg aux semaines 24, 26 et 30, puis toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96; les patients du groupe 2 ont continué à recevoir de l'infliximab pour injection à 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. À partir de la semaine 36 et jusqu'à 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 pour injection à 7,5 mg/kg et continuait par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab pour injection 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 début des 2 études de phase III sont présentées au **tableau 20**.

**Tableau 20 : Résumé des données démographiques et des caractéristiques de la maladie au début de l'étude**

	ASSERT		P01522	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
<b>Patients répartis aléatoirement</b>	<b>78</b>	<b>201</b>	<b>35</b>	<b>35</b>
Sexe				
Hommes	87,2 %	78,1 %	62,9 %	68,6 %
Femmes	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
Score BASDAI médian (de 0 à 10)	6,5	6,6	6,3	6,5
Score BASFI médian (de 0 à 10)	6,0	5,7	5,1	5,2
Score de la composante physique globale du questionnaire 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 %

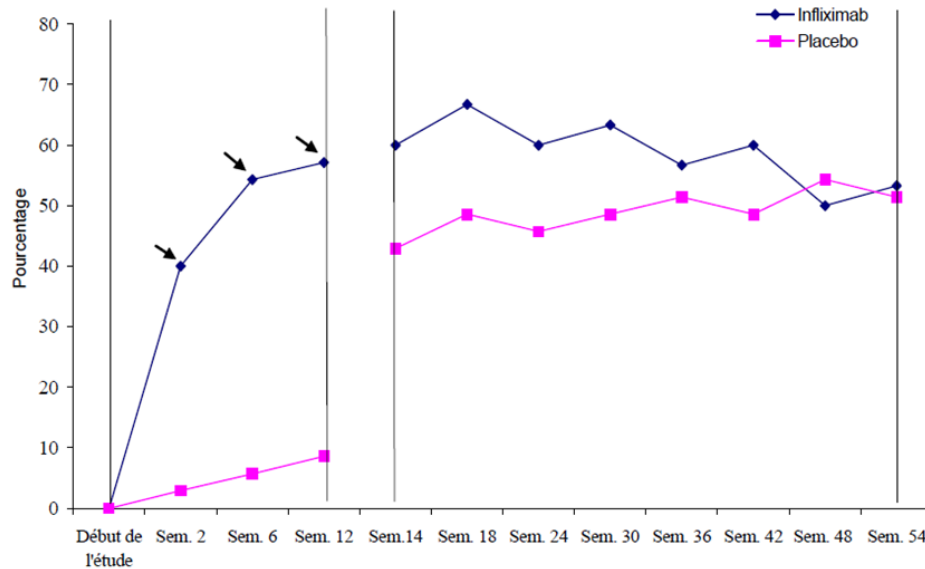
a La durée de la maladie dans l'étude ASSERT correspondait à la durée depuis le diagnostic, et dans P01522, à la durée des symptômes.

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 infliximab pour injection.

c Dans l'étude P01522, il manquait le résultat HLA-B27 du début de l'étude pour l'un des patients du groupe placebo.

Le paramètre d'efficacité principal de l'étude P01522 était l'atténuation des signes et des symptômes de la maladie à la semaine 12, évaluée d'après le BASDAI. Le traitement avec l'infliximab pour injection a permis d'obtenir une amélioration significative, 57 % des sujets traités par ce médicament ayant présenté une diminution d'au moins 50 % du score BASDAI par rapport au début de l'étude, comparativement à 9 % des sujets recevant le placebo ( $p < 0,01$ ). Cette amélioration a été observée à la semaine 2 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 % du score BASDAI chez 56,6 % des patients.

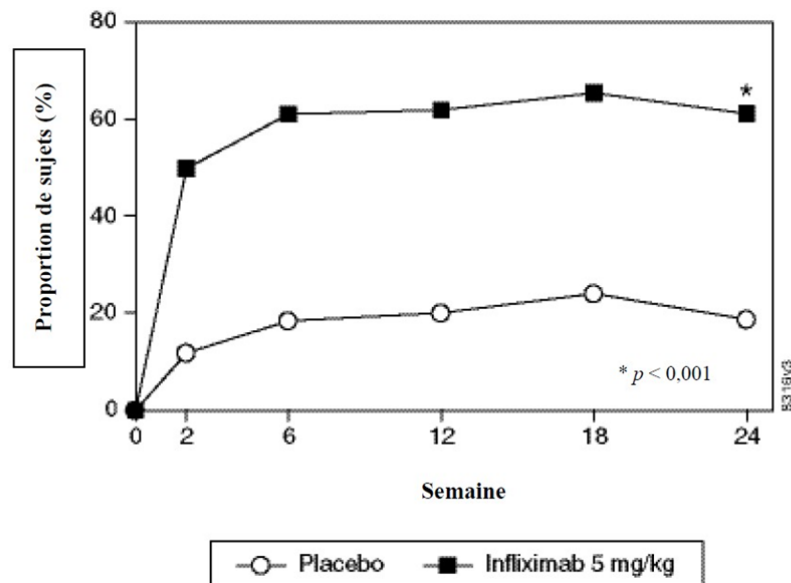
**Figure 1 : Pourcentage de sujets ayant obtenu une amélioration d'au moins 50 % de l'indice BASDAI**



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'infiximab pendant la phase ouverte.

Le paramètre d'efficacité principal de l'étude ASSERT était l'atténuation des signes et symptômes à la semaine 24 évaluée par l'ASAS. À la semaine 24, 61 % des patients du groupe infiximab pour injection ont obtenu une réponse ASAS 20 vs 19 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Une atténuation a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 (**figure 2** et **tableau 21**). À la semaine 102, 73,9 % des patients du groupe infiximab pour injection ont obtenu une réponse ASAS 20.

**Figure 2 : Proportion de sujets dans l'étude ASSERT obtenant une réponse ASAS 20 en fonction du temps jusqu'à la semaine 24**



À 24 semaines, la proportion de patients chez qui on observait une atténuation de 50 % et de 70 % des signes et symptômes de la spondylarthrite ankylosante, mesurée selon les critères ASAS (réponse ASAS 50 et réponse ASAS 70), étaient respectivement de 44 % et de 28 % dans le groupe infliximab pour injection, et de 9 % et de 4 % dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ , infliximab pour injection vs placebo). Une faible activité de la maladie (définie comme étant valeur < 20 [sur une échelle de 0 à 100 mm] pour chacun des 4 paramètres de réponse ASAS) a été observée chez 22 % des patients sous infliximab pour injection vs 1 % des patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 21 : Composantes de l'activité de la spondylarthrite ankylosante**

	Placebo (n = 78)		Infliximab pour injection à 5 mg/kg (n = 201)		Début de l'étude	24 semaines	Valeur p
	Début de l'étude	24 semaines	Début de l'étude	24 semaines			
<b>Critères de réponse</b>							
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 de PCR <sup>d</sup> (mg/dL)	1,7	1,5	1,5	0,4			< 0,001

	Placebo (n = 78)		Infliximab pour injection à 5 mg/kg (n = 201)		Début de l'étude	24 semaines	Valeur p
	Début de l'étude		24 semaines				
<b>Critères de réponse</b>							
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		

a D'après une échelle visuelle analogique où 0 = aucune et 10 = sévère

b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI); moyenne de 10 questions

c Inflammation, moyenne des 2 dernières questions sur les 6 questions du BASDAI

d Valeur normale de la PCR (protéine C réactive) : 0 à 1,0 mg/dL

e Valeurs normales de la mobilité rachidienne – Test de Schober modifié : > 4 cm; expansion thoracique : > 6 cm; distance tragus-mur : < 15 cm; flexion latérale du rachis : > 10 cm

Le BASFI a été utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle dans les deux études. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (écart-type [É.T.]) du score BASFI à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales, était de -2,1 (1,6) chez les patients traités par l'infliximab pour injection, et de -0,1 (1,8) chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,01$ ). Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (min.-max.) du score BASFI à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales, était de -1,7 (-8,7; 1,8) chez les patients traités par l'infliximab pour injection et de 0,0 (-5,9; 3,0) chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). La variation moyenne (É.T.), par rapport aux valeurs initiales était de -2,1 (2,2) chez les patients traités par l'infliximab pour injection et de -0,2 (1,7) dans le groupe placebo. La variation moyenne (É.T.), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients traités par l'infliximab pour injection était de -2,7 (2,2) dans l'étude ASSERT et de -2,1 (2,2) dans l'étude P01522.

Dans l'étude ASSERT, le nombre de patients ayant obtenu une amélioration  $\geq 2$  unités selon le BASFI a également été évalué. Dans le groupe traité par l'infliximab pour injection, 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 sous infliximab pour injection, on a pu constater que 80,9 % (76/94) des sujets chez qui on avait observé une amélioration  $\geq 2$  unités à la semaine 24 présentaient également une amélioration  $\geq 2$  unités à la semaine 102.

Les résultats du BASFI sont validés par une analyse des cotes sommaires sur la capacité fonctionnelle (SF-36). Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (min.-max.) à la semaine 24 des cotes sommaires sur la capacité fonctionnelle SF-36 par rapport aux valeurs initiales étaient de 10,2 (-8,5; 37,7) chez les patients sous infliximab pour injection, comparativement à 0,8 (-14,1; 21,8) dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). La variation moyenne (É.T.) par rapport aux valeurs initiales était de 10,8 (9,5) chez les patients sous infliximab pour injection, comparativement à 1,5 (7,0) dans le groupe placebo. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (É.T.) des cotes sommaires sur la capacité fonctionnelle SF-36 à la semaine 12 par

rapport aux valeurs initiales était de 10,3 (8,3) chez les patients sous infliximab pour injection, comparativement à -0,3 (8,3) dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). La variation moyenne (É.T.), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients sous infliximab pour injection était de 12,5 (9,8) dans l'étude ASSERT et de 11,0 (10,4) dans l'étude P01522.

## Rhumatisme psoriasique

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans une étude (IMPACT 2) multicentrique, à double insu et comparative contre placebo menée auprès de 200 adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif malgré un traitement par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie ou par des AINS ( $\geq 5$  articulations enflées et  $\geq 5$  articulations sensibles); les patients correspondaient au moins l'un des sous-types suivants : 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 ( $n = 8$ ). Les patients étaient également atteints de psoriasis en plaques avec une lésion cible d'admissibilité  $\geq 2$  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 d'infliximab pour injection, 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 inférieure à 10 % du nombre d'articulations enflées et d'articulations sensibles par rapport au début de l'étude passaient au traitement d'induction par l'infliximab pour injection (permutation précoce). À la semaine 24, tous les patients sous placebo passaient au traitement d'induction par l'infliximab pour injection. L'administration s'est poursuivie pour tous les patients jusqu'à la semaine 46. À la semaine 38, la dose d'infliximab pour injection passait à 10 mg/kg (augmentation de la dose) chez les patients qui avaient été affectés par randomisation au groupe infliximab pour injection et qui présentaient une amélioration inférieure à 20 % du nombre d'articulations enflées et sensibles réunies, par rapport au début de l'étude.

### Réponse clinique

Le traitement par l'infliximab pour injection a produit une atténuation des signes et des symptômes, évaluée d'après les critères de l'ACR : 58 % des patients traités par infliximab pour injection ont obtenu une réponse ACR20 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. À 6 mois, 54 %, 41 % et 27 % des patients sous infliximab pour injection ont obtenu respectivement des réponses ACR20, ACR50 et ACR70, comparativement à 16 %, 4 % et 2 % des patients du groupe placebo. Des réponses similaires ont été observées chez les patients, pour chaque sous-type de rhumatisme psoriasique; cependant, peu de patients atteints d'arthrite mutilante et de spondylite accompagnée d'arthrite périphérique participaient à l'étude.

Par rapport au placebo, le traitement par l'infliximab pour injection a produit une amélioration des composantes des critères de réponse de l'ACR, ainsi qu'une atténuation de la dactylite et de l'enthésite (**tableau 23**). La réponse clinique persistait généralement jusqu'à la semaine 54; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à un traitement par l'infliximab pour injection après permutation.



Les résultats de cette étude ont été comparables à ceux obtenus antérieurement lors d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et comparative contre placebo (IMPACT) réunissant 104 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Dans cette étude, l'atténuation des signes et des symptômes avait en général persisté jusqu'à la semaine 98 dans le sous-ensemble de patients qui avait participé à la phase sans insu de prolongation d'un an.

Les données démographiques des sujets des études IMPACT et IMPACT 2 sont résumées au **tableau 22**.

**Tableau 22 : Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets répartis aléatoirement dans les études IMPACT et IMPACT 2**

	IMPACT		IMPACT 2	
	Placebo	5 mg/kg	Placebo	5 mg/kg
<b>Sujets répartis aléatoirement</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
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
Min.-max.	(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

<b>Sujets répartis aléatoirement</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Médiane	81,2	81,0	81,9	86,8
Min.-max.	(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
Min.-max.	(149, 192)	(153, 190)	(145,0, 203,0)	(137,0, 193,0)

**Tableau 23 : Composantes de l'ACR 20 – Pourcentage de patients atteints de dactylite dans au moins une articulation et pourcentage de patients présentant une enthésite au début de l'étude et aux semaines 24 et 54**

Sujets répartis aléatoirement	Placebo →	Infliximab pour injection à 5 mg/kg <sup>a</sup> (n = 100)		Infliximab pour injection 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
<b>N<sup>bre</sup> de patients</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>91</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
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 générale (par le médecin) <sup>e</sup>	6,0	4,5	1,1	5,6	1,5	1,1
Évaluation (générale par le 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 atteints de dactylite dans au moins un doigt	41	33	15	40	15	16
% de patients présentant une enthésite	35	36	20	42	22	21

<sup>a</sup> Sujets du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection à la semaine 24 après permutation

Sujets répartis aléatoirement	Placebo →	Infliximab pour injection à 5 mg/kg <sup>a</sup> (n = 100)		Infliximab pour injection 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
<b>N<sup>bre</sup> de patients</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>91</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Paramètre (valeurs médianes)						

b  $p < 0,001$  pour le pourcentage de variation – par rapport au début de l'étude – de toutes les composantes de l'ACR20 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 enthésite à la semaine 24

c Échelle : de 0 à 68

d Échelle : de 0 à 66

e Échelle visuelle analogique (0 = le meilleur score, 10 = le pire score)

f Questionnaire d'évaluation de l'état de santé – Évaluation de 8 paramètres, 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)

g Valeurs extrêmes normales : de 0 à 0,6 mg/dL

À la semaine 14, une amélioration de l'indice d'activité et de gravité du psoriasis (PASI : *Psoriasis Area and Severity Index*) a été notée chez les patients dont la surface corporelle était couverte à  $\geq 3$  % de lésions psoriasiques au début de l'étude (n = 87 dans le groupe placebo, n = 83 dans le groupe infliximab pour injection), indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate : 64 % des patients sous infliximab pour injection ont connu une amélioration d'au moins 75 % par rapport au début de l'étude comparativement à 2 % des patients sous placebo. L'amélioration a pu être observée dès la semaine 2. À 6 mois, 60 % et 39 % des patients traités par l'infliximab pour injection ont obtenu respectivement une réponse PASI 75 et PASI 90, comparativement à 1 % et à 0 % des patients du groupe placebo. La réponse PASI a généralement persisté jusqu'à la semaine 54; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à un traitement par l'infliximab pour injection après permutation.

D'après une analyse a posteriori de la réponse clinique importante (définie comme l'obtention d'une réponse ACR70 à toutes les visites sur une période continue de 24 semaines durant l'étude) réalisée dans le cadre des études IMPACT 2 et IMPACT, 12,1 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ont obtenu une réponse clinique importante à la semaine 54. Vu la brièveté de la prise du placebo (24 semaines ou moins), on a considéré que les patients du groupe placebo avaient une réponse clinique importante s'ils obtenaient une réponse ACR70 lors de la dernière visite sous placebo. Au total, 2 % des patients du groupe placebo ont obtenu une réponse ACR70 à la dernière visite avant de recevoir l'infliximab pour injection ( $p = 0,006$ ).

Dans l'étude IMPACT, 30,8 % des patients assignés au début de l'étude au groupe infliximab pour injection ont obtenu une réponse clinique importante au cours des 2 ans qu'a duré l'étude. Par contre, 0,0 % des patients du groupe placebo ont obtenu une réponse ACR70 lors de la dernière visite avant de passer à un traitement par l'infliximab pour injection ( $p < 0,001$ ).

### 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 (vdH-S) – 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 24** présente un résumé 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 infliximab pour injection (moyenne = -0,70 vs la cote totale). La variation médiane par rapport à la cote de départ était de 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 érosion ( $p < 0,001$ ) et pincement de l'interligne articulaire ( $p = 0,013$ ).

On continuait à noter une inhibition de la progression de l'atteinte structurale à la semaine 54 chez les patients traités par l'infliximab pour injection (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 l'infliximab pour injection, 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 étaient également statistiquement significatives pour les composantes érosion ( $p < 0,001$ ) et pincement de l'interligne articulaire ( $p = 0,047$ ).

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

	Placebo → Infliximab pour injection à 5 mg/kg <sup>a</sup>	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
<b>Sujets répartis aléatoirement</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Variation entre le début de l'étude et la semaine 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
Écart interquartile	(0,00, 0,50)	(-0,80, 0,00)
Min.-max.	(-4,50, 12,68)	(-15,00, 4,00)
Valeur $p$		< 0,001
Cote de l'érosion		
n	100	100
Moyenne ± É.T.	0,51 ± 1,68	-0,56 ± 2,09
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,50)	(-0,51, 0,00)
Min.-max.	(-3,00, 9,00)	(-12,00, 3,00)
Valeur $p$		< 0,001

	Placebo → Infliximab pour injection à 5 mg/kg <sup>a</sup>	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
<b>Sujets répartis aléatoirement</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
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
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(0,00, 0,00)
Min.-max.	(-2,50, 9,51)	(-4,00, 2,50)
Valeur p		0,013
Variation entre le début de l'étude et la semaine 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
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(-0,50, 0,00)
Min.-max.	(-6,13, 12,12)	(-29,00, 3,00)
Valeur p		0,001
Cote d'érosion		
n	100	100
Moyenne ± É.T.	0,42 ± 2,02	-0,61 ± 2,16
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(-0,50, 0,00)
Min.-max.	(-3,81, 12,12)	(-18,00, 2,00)
Valeur p		< 0,001
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
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(0,00, 0,00)
Min.-max.	(-3,00, 6,01)	(-11,00, 1,00)
Valeur p		0,047

<sup>a</sup> Sujets sous placebo qui sont passés sous infliximab pour injection et ass en témoignait une diminutio

La progression radiographique était définie par 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 dépassant l'erreur de mesure. Une progression radiographique a été observée chez une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo (12,0 %) que dans le groupe infliximab pour injection (3,0 %;  $p = 0,017$ ). On a également constaté des différences significatives en faveur de l'infliximab pour injection entre les groupes de traitement pour ce qui est de la progression radiographique basée sur les cotes d'érosion (12,0 % des patients du groupe placebo vs 2,0 % des patients traités par l'infliximab pour injection;  $p = 0,006$ ) et sur le pincement de l'interligne articulaire (11,0 % vs 1,0 %;  $p = 0,003$ ).

En plus d'une analyse de la variation de la cote vdH-S et pour confirmer le bienfait thérapeutique mis en évidence par les clichés radiographiques de chaque patient, on a procédé pour un sous-groupe de patients à une évaluation radiographique se basant sur le jugement clinique du radiologue plutôt que sur un système de notation détaillé.

Dans l'étude IMPACT, toutes les observations radiographiques d'atteinte structurale ont été mises en évidence à la semaine 50 chez des patients pour qui on avait les mêmes clichés des mains et des pieds 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 comparative avec placebo, les données de l'étude IMPACT – c'est-à-dire la variation de la cote vdH-S modifiée totale – n'ont montré aucune progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 50 dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

### Capacité fonctionnelle

Chez les patients traités par l'infliximab pour injection, 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 l'infliximab pour injection vs 0,0 % pour les patients du groupe placebo,  $p < 0,001$ ). La cote HAQ médiane au début du traitement était de 1,1 dans chaque groupe. Ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par l'infliximab pour injection et des résultats positifs ont été observés chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection après permutation.

Le traitement par l'infliximab pour injection entraîne une réponse d'importance clinique d'après les cotes HAQ. Au cours du volet comparatif contre placebo de l'essai (d'une durée de 24 semaines), 54,0 % des patients traités par l'infliximab pour injection 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 l'infliximab pour injection qui ont montré une réduction de la cote HAQ  $> 0,3$  à la semaine 14, 74,1 % ont pu maintenir cette réduction jusqu'à la semaine 54. Plus de 90 % des patients sous infliximab pour injection qui avaient montré une réduction de la cote HAQ  $> 0,3$  aux semaines 14 et 24 ont pu maintenir cette 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 l'infliximab pour injection qui avaient obtenu une réduction de la cote HAQ  $\geq 0,3$  point au terme de la première année et qui avaient décidé de participer à la période de prolongation de 1 an ont pu maintenir leur réponse jusqu'à la semaine 98.

Chez les patients traités par l'infliximab pour injection, on a également noté une amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée à partir des scores du sommaire des composantes physique et mentale de la cote SF-36 (variation médiane entre le début de l'étude et la semaine 14 s'élevant respectivement à 8,7 et à 2,1 pour les patients traités par l'infliximab pour injection comparativement à 1,0 et à 0,5 pour les patients du groupe placebo). Les scores médians du sommaire de la composante physique au début de l'étude étaient respectivement de 32,5 et de

29,8 chez les patients sous infliximab pour injection et chez les patients sous placebo; les scores médians respectifs du sommaire de la composante mentale étaient de 47,0 et de 49,7 chez les patients sous infliximab pour injection et sous placebo. Ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par l'infliximab pour injection et on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection après permutation.

## Maladie de Crohn évolutive

L'innocuité et l'efficacité de doses uniques et de doses multiples de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans deux études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et comparatives contre placebo menées auprès d'adultes atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI] de 220 et de 400). Les sujets qui prenaient des aminosalicylés, des corticostéroïdes et/ou des immunomodulateurs pouvaient participer à ces études. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont également été évaluées dans une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre un agent actif (étude SONIC) menée auprès d'adultes atteints de maladie de Crohn modérée à sévère (CDAI  $\geq$  220 et  $\leq$  450) qui n'avaient jamais reçu d'immunomodulateurs. Un résumé de la méthode utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets de ces trois études est présenté au **tableau 25**.

**Tableau 25 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études sur la maladie de Crohn évolutive et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
T16 <sup>19</sup>	Étude à répartition aléatoire, à double insu, comparative contre placebo et à dose unique	Dose unique de 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab pour injection ou de placebo administré par voie intraveineuse	108	37,7 (de 20 à 65 ans)	Hommes : 55 (51 %) Femmes : 53 (49 %) Blancs : 108 (100 %)
T21 <sup>20,21</sup> (ACCENT I)	Étude à répartition aléatoire, à double insu et	Traitement d'induction : Infliximab pour injection à 5 mg/kg administré	573 patients répartis aléatoirement 580 inscrits	37 (de 18 à 76 ans)	Hommes : 239 (42 %) Femmes : 334 (58 %)

<sup>19</sup> Targan SR, Hanauer SR, van Deventer SJH, Mayer L, Present D, Braakman T, DeWoody K, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-1035.

<sup>20</sup> Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.

<sup>21</sup> Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
	comparative contre placebo	par voie intraveineuse à la semaine 0  Traitement d'entretien :  Placebo administré aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46  Infliximab pour injection à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46  Infliximab pour injection à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6, puis infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46			Blancs : 549 (96 %) Noirs : 12 (2 %) Asiatiques : 5 (1 %) Autres : 7 (1 %)
T67 (SONIC) <sup>22</sup>	Étude de phase IIIb, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre un agent actif	Groupe I : perfusions de placebo administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et AZA administré quotidiennement (2,5 mg/kg)  Groupe II : perfusions d'infliximab pour injection (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et placebo administré quotidiennement	Étude principale (sujets admis/ ayant terminé l'étude) : 508/318  Groupe I : 170/86  Groupe II : 169/111  Groupe III : 169/121  Phase de prolongation : (sujets admis/ayant	Étude principale : 36,3 (de 18 à 80 ans)  Phase de prolongation : 36,9 (de 18 à 80 ans)	Étude principale : H : 262 (52 %) F : 246 (48 %) Bancs : 435 (92,8 %) Noirs : 21 (4,5 %) Asiatiques : 2 (0,4 %) Autres : 11 (2,3 %)

<sup>22</sup> Turner D, Otley AR, Mack D, *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–432.



Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
		Groupe III : perfusions d'infliximab pour injection (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et AZA administré quotidiennement (2,5 mg/kg)	terminé l'étude) : Groupe I : 75/67 Groupe II : 97/85 Groupe III : 108/90		

Lors de l'essai portant sur l'administration d'une dose unique chez 108 patients (T16)<sup>19</sup>, 16 % des patients sous placebo ont obtenu une réponse clinique (se traduisant par une diminution du CDAI de 70 points) à la semaine 4, comparativement à 81 % des patients sous infliximab pour injection à 5 mg/kg ( $p < 0,001$ ). En outre, 4 % des patients sous placebo et 48 % des patients sous infliximab pour injection ont présenté une rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 4 (**tableau 26**).

**Tableau 26 : Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique ou une rémission clinique à la semaine 4 après l'administration d'une seule perfusion intraveineuse**

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

a valeur bilatérale obtenue au test exact de Fisher

b réduction de 70 points du CDAI

c réduction du CDAI sous la barre des 150 points

Dans un essai portant sur l'administration de doses multiples<sup>20,21</sup> (ACCENT I), 580 patients ont reçu une dose d'infliximab pour injection de 5 mg/kg à la semaine 0. Les patients qui, selon l'évaluation de l'investigateur, obtenaient une réponse clinique (diminution du CDAI d'au moins 25 % et d'au moins 70 points) à la semaine 2 étaient répartis aléatoirement entre trois groupes pour le traitement d'entretien. Le premier groupe a reçu un placebo aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le deuxième a reçu 5 mg/kg d'infliximab pour injection aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le troisième a reçu 5 mg/kg d'infliximab pour injection aux semaines 2 et 6, puis 10 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines. Les deux principaux paramètres d'évaluation étaient la proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30 ainsi que la durée de la réponse (temps écoulé avant la perte de réponse) sur 54 semaines. On pouvait commencer à diminuer la dose de corticostéroïdes après

la semaine 6. Les résultats obtenus pour les deux paramètres principaux et les paramètres secondaires clés sont résumés au **tableau 27**.

**Tableau 27 : Résultats d'efficacité de l'étude T21 (ACCENT I) sur la maladie de Crohn évolutive – Patients répartis aléatoirement en tant que répondeurs**

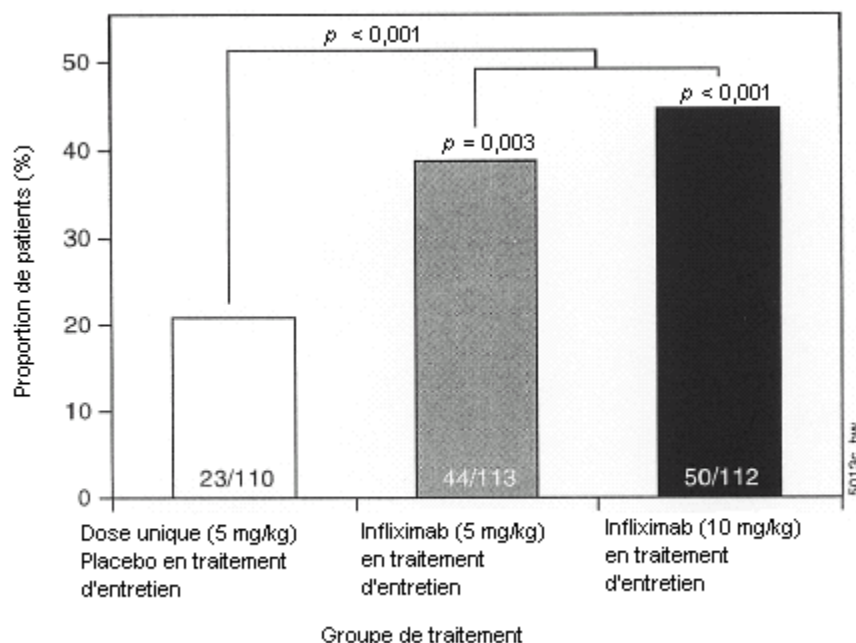
Paramètres	Placebo	Traitement d'entretien par infliximab pour injection		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Regroupés
Nombre de patients ayant obtenu une rémission clinique <sup>a</sup> à la semaine 30	23/110 (21 %)	44/113 (39 %) $p = 0,003$	50/112 (45 %) $p < 0,001$	94/225 (42%) $p < 0,001$
Temps médian écoulé avant la perte de 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 IBDQ 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 du CDAI sous la barre des 150 points

<sup>b</sup> réduction du CDAI de plus de 25 % et de plus de 70 points

À la semaine 2, 58 % (335) des 573 patients répartis aléatoirement ont été déclarés par l'investigateur comme affichant une réponse clinique. À la semaine 30, une proportion significativement plus élevée de patients recevant 5 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab pour injection étaient en rémission clinique par comparaison aux patients du groupe placebo (**figure 3**). Des résultats similaires ont été observés à la semaine 54. Par ailleurs, le temps écoulé avant la disparition de la réponse était significativement plus long chez les patients sous infliximab pour injection que chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). En effet, le temps médian écoulé avant la perte de réponse était de 46 semaines pour le groupe infliximab pour injection combiné, contre 19 semaines pour le groupe placebo. Au total, 89 % (50/56) des patients qui recevaient 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines et dont la réponse clinique avait disparu ont répondu à une perfusion d'infliximab pour injection à 10 mg/kg.

**Figure 3 : Proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30. Les patients comprenaient tous ceux soumis à la répartition aléatoire en tant que répondeurs.**

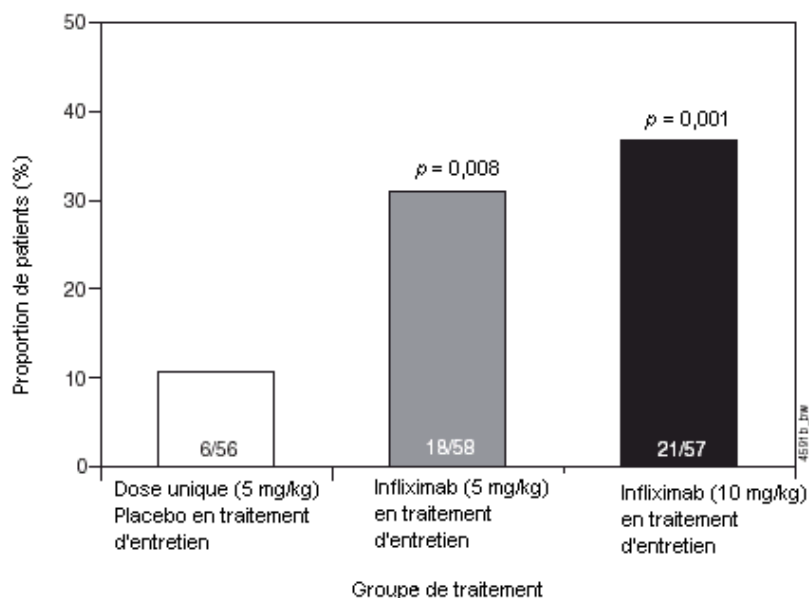


L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé a été évaluée en utilisant le questionnaire abrégé sur l'état de santé (SF-36) et le questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ)<sup>23</sup>. À la semaine 30, l'amélioration médiane de la cote IBDQ par rapport au début de l'étude était significativement plus importante dans les groupes d'entretien recevant de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ( $p = 0,015$ ) ou de 10 mg/kg ( $p = 0,001$ ) que dans le groupe d'entretien sous placebo. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54<sup>23</sup>.

Comme le montre la **figure 4**, 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 infliximab pour injection à 5 mg/kg et 37 % dans le groupe infliximab à 10 mg/kg comparativement à 11 % chez les patients du groupe placebo ( $p = 0,008$  et  $p = 0,001$  pour les groupes recevant 5 mg/kg et 10 mg/kg d'infliximab pour injection, respectivement). À la semaine 22, la dose médiane de corticostéroïdes (20 mg/jour au début de l'étude) avait été ramenée à 10 mg par jour dans le groupe placebo. Cette dose quotidienne avait été réduite jusqu'à atteindre 0 mg par jour dans les groupes infliximab pour injection, ce qui signifie qu'au moins 50 % de ces patients avaient pu abandonner leur corticothérapie. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54.

<sup>23</sup> Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, *et al.* 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* 1994;106(2):287-296.

**Figure 4 : Proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) et ne prenant pas de corticostéroïdes à la semaine 30. Les patients comprenaient tous ceux qui avaient été soumis à la répartition aléatoire en tant que répondeurs.**



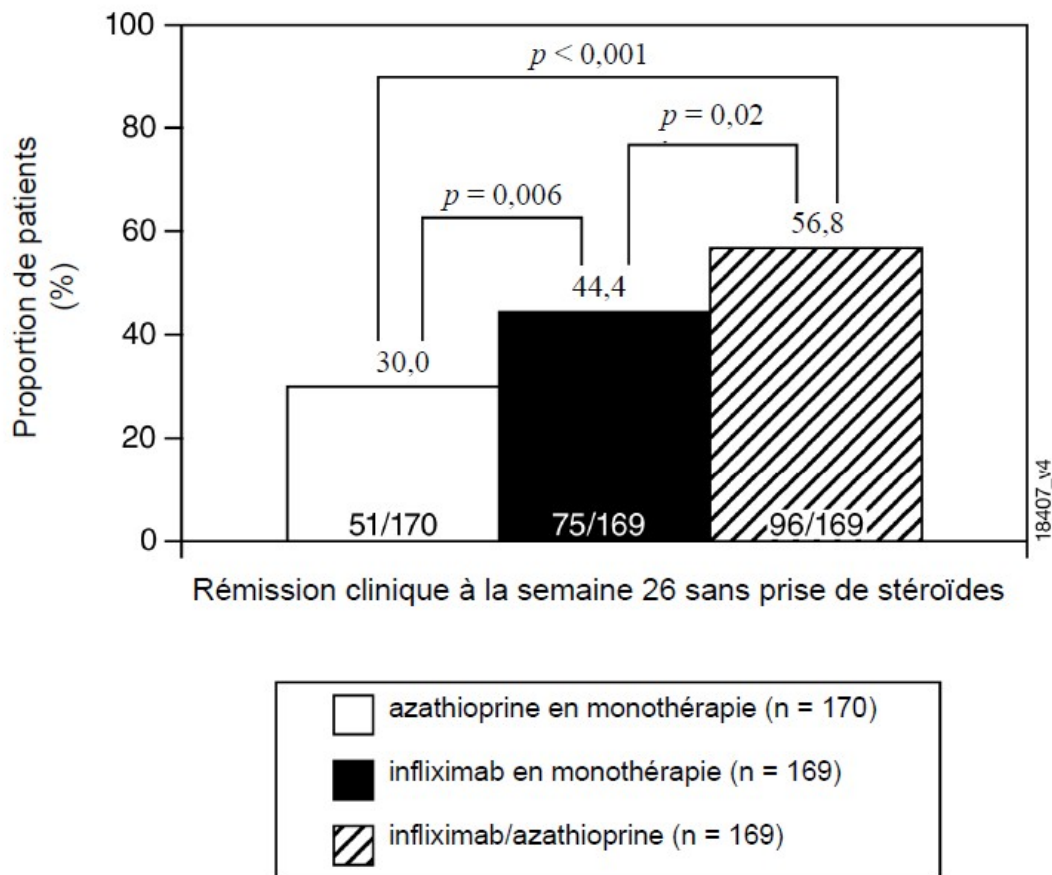
Dans un sous-groupe de patients qui étaient atteints d'ulcérations de la muqueuse au début de l'étude et qui ont participé au volet endoscopique de l'étude, 10 des 32 patients du groupe infliximab ont présenté, à la semaine 10, une cicatrisation de la muqueuse visible à l'endoscopie, contre aucun des 17 patients du groupe placebo. À la semaine 54, la cicatrisation s'était maintenue chez 7 de ces 19 patients.

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans une étude répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 30 semaines (essai SONIC) menée auprès de 508 adultes atteints de maladie de Crohn modérée à sévère (CDAI  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ) qui n'avaient jamais reçu d'agents biologiques ni d'immunomodulateurs, tels que l'azathioprine (AZA). Dans cette étude, l'infliximab pour injection pouvait être administré selon deux schémas thérapeutiques différents : soit comme traitement d'association (infliximab pour injection à 5 mg/kg administré aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines, plus l'agent de comparaison [azathioprine (AZA) à 2,5 mg/kg administrée quotidiennement]), soit en monothérapie (infliximab pour injection à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines, plus un placebo en capsules). Ces deux schémas thérapeutiques ont été comparés à l'administration de l'agent de comparaison en monothérapie [azathioprine (AZA) à 2,5 mg/kg par jour]. Parmi les 318 patients soumis à la répartition aléatoire qui avaient poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 30, 280 ont ensuite participé à une phase de prolongation à double insu qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'infliximab pour injection et/ou de l'AZA jusqu'à la semaine 54. Les patients pouvaient prendre des corticostéroïdes et/ou des aminosalicylés en concomitance; 42 % et 54 % des patients, respectivement, prenaient ces types de médicaments au début de l'étude.

À la semaine 26, une proportion significativement plus importante de patients recevant

l'infliximab pour injection en traitement d'association ou en monothérapie ont présenté une rémission clinique sans prise de corticostéroïdes, soit le paramètre principal de l'étude (défini par le nombre de patients en rémission clinique [CDAI < 150] qui ne prenaient pas de corticostéroïdes systémiques par voie orale [prednisone ou l'équivalent] depuis au moins 3 semaines et qui ne prenaient pas de budésonide à une dose > 6 mg/jour depuis au moins 3 semaines), et ce, par comparaison aux patients recevant de l'AZA en monothérapie (figure 5).

**Figure 5 : Proportion de patients en rémission clinique à la semaine 26 sans prise de corticostéroïdes – Ensemble des patients de l'étude SONIC soumis à la répartition aléatoire**



À la semaine 50, 35 % ( $p = 0,028$ ) des patients du groupe infliximab pour injection en monothérapie et 46 % ( $p < 0,001$ ) des patients du groupe infliximab pour injection administré en traitement d'association étaient en rémission clinique sans prise de corticostéroïdes, comparativement à 24 % des patients assignés au groupe AZA en monothérapie\*.

\* Lors de la vérification du taux global d'erreur de type I de 0,05 au moyen de la méthode des comparaisons multiples de Bonferroni, la valeur  $p$  considérée comme étant statistiquement significative a été établie à 0,008 (test bilatéral).

Aux semaines 26 et 50, un nombre comparable de patients ne prenaient pas de corticostéroïdes depuis  $\geq 3$  semaines dans les trois groupes de traitement.

Parmi les 508 patients de l'étude SONIC soumis à la répartition aléatoire, 309 présentaient des ulcérations de la muqueuse au début de l'étude (selon la vidéo-endoscopie). Parmi ces patients, un nombre significativement plus grand de patients recevant l'infliximab pour injection en traitement d'association ont présenté une cicatrisation de la muqueuse (définie par l'absence complète d'ulcérations de la muqueuse du côlon et de l'iléon terminal, tel qu'évaluée par vidéo-endoscopie) à la semaine 26 par comparaison au groupe AZA en monothérapie (43,9 % : 47/107 vs 16,5 % : 18/109;  $p < 0,001$ ). De même, un plus grand nombre de patients recevant l'infliximab pour injection en monothérapie que de patients recevant l'AZA en monothérapie ont présenté une cicatrisation de la muqueuse (30,1 %; 28/93 vs 16,5 %; 18/109;  $p = 0,02$ ).

## Maladie de Crohn avec fistulisation

### Caractéristiques démographiques des sujets et plan des essais

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées au cours de deux études à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre placebo. Ces études, T20 et T26 (ACCENT II), ont été effectuées chez des patients atteints de maladie de Crohn avec fistulisation qui présentaient des fistules depuis au moins 3 mois<sup>24,25</sup>. La prise concomitante de doses stables de corticostéroïdes, d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS), d'antibiotiques, de méthotrexate (MTX), de 6-mercaptopurine (6-MP) et/ou d'azathioprine (AZA) était permise.

**Tableau 28 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
T20	Étude à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg, à 10 mg/kg ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6	94	37 (de 18 à 63 ans)	47 % d'hommes 53 % de femmes
ACCENT II	Étude à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivi de doses	306	39 (de 18 à 78 ans)	51 % d'hommes 49 % de femmes

<sup>24</sup> Present DH, Rutgeerts P, Targan S, *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.

<sup>25</sup> Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, *et al.* Infliximab maintenance therapy fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
		d'entretien d'infliximab pour injection à 5 mg/kg ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46			

Le **tableau 28** résume les caractéristiques démographiques des patients ayant participé à ces études, ainsi que la méthode 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 répondu favorablement au traitement (réduction d'au moins 50 % du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude) aux semaines 10 et 14 du traitement ont été séparés des patients non répondeurs, puis répartis aléatoirement entre deux groupes pour recevoir soit un placebo, soit une dose d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab pour injection la semaine 14, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

### **Résultats de l'étude**

Le **tableau 29** présente les résultats obtenus lors de l'étude T20 pour ce qui est des paramètres d'évaluation principal et secondaire. Ajoutons que le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réponse clinique et la durée médiane de la réponse enregistrés chez les patients sous infliximab pour injection ont été respectivement de 2 et de 12 semaines.

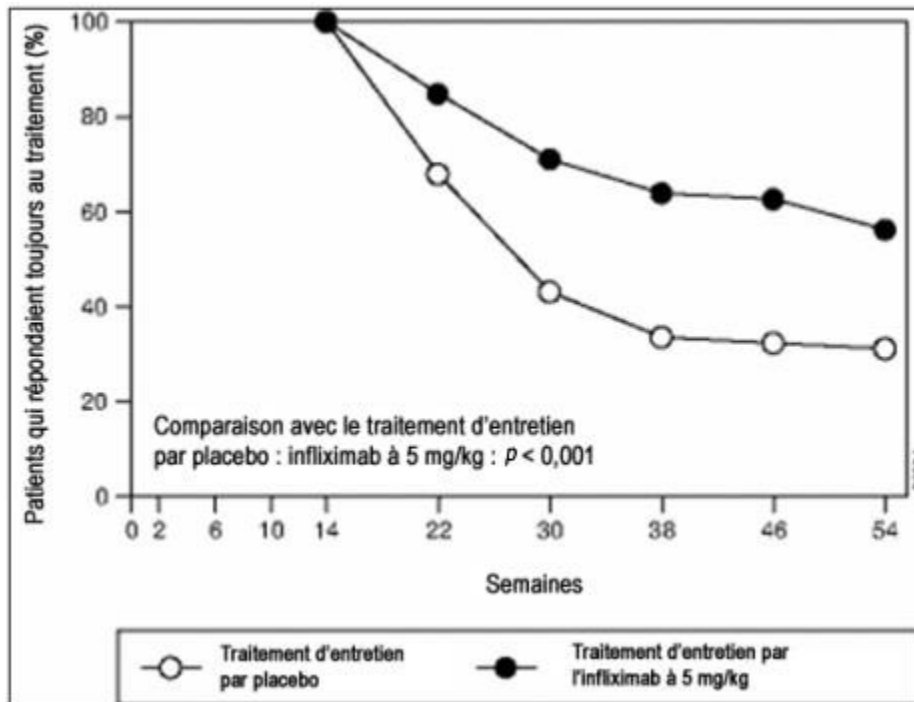
**Tableau 29 : Résultats de l'étude T20 sur la maladie de Crohn avec fistulisation<sup>a</sup>**

	Placebo	Infliximab pour injection
<b>Paramètre d'évaluation principal</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 %)	5 mg/kg : 21/31 (68 %), $p = 0,002$ 10 mg/kg : 18/32 (56 %), $p = 0,021$ Regroupés : 39/63 (62 %), $p = 0,002$
<b>Paramètre d'évaluation secondaire</b>		
Fermeture de toutes les fistules	4/31 (13 %)	5 mg/kg : 20/31 (65 %), $p \leq 0,001$ 10 mg/kg : 13/32 (41 %), $p = 0,022$ Regroupés : 33/63 (52%), $p \leq 0,001$

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

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude ACCENT II était le temps écoulé entre la randomisation et la disparition de la réponse des fistules chez les sujets qui présentaient une telle réponse à la semaine 14 du traitement. Au moment de la randomisation (semaine 14), les fistules de 69 % des patients (195/282) répondaient au traitement. La durée de cette réponse a été significativement plus longue chez les sujets recevant un traitement d'entretien par l'infliximab pour injection que chez ceux qui recevaient le placebo ( $p < 0,001$ ; **figure 6**). La durée médiane entre la randomisation et la perte de réponse était supérieure à 40 semaines dans le groupe recevant un traitement d'entretien par l'infliximab pour injection, comparativement à 14 semaines chez les sujets recevant le placebo. Les analyses de sous-groupes de sujets ayant obtenu une réponse fistulaire à la semaine 54 ont révélé que le traitement d'entretien par l'infliximab pour injection était significativement plus efficace que le traitement d'entretien par le placebo chez les sujets dont le CDAI était  $\geq 150$  au début de l'étude. Ces analyses semblaient indiquer que c'était aussi le cas chez les sujets recevant un traitement d'entretien par l'infliximab pour injection et dont le CDAI était  $< 150$  au début de l'étude. Toutefois, ces analyses n'ont porté que sur un faible nombre de sujets et les résultats obtenus n'étaient pas significatifs.

**Figure 6 : Réponse des fistules au traitement en fonction du temps**



**Tableau 30 : Nombre de patients répartis aléatoirement en tant que répondeurs 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**



	<b>Traitement d'entretien par placebo</b>	<b>Traitement d'entretien par infliximab pour</b>
Patients répartis aléatoirement	99	96
Patients dont les fistules ont cessé de répondre au traitement	61 (62 %)	40 (42 %)
<b>Catégories de perte de réponse</b>		
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 d'infliximab pour injection	13 (13 %)	7 (7 %)
Abandon 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 31**.

**Tableau 31 : Résultats de l'étude T26 (ACCENT II) sur la maladie de Crohn avec fistulisation<sup>a</sup>**

<b>Paramètres secondaires</b>	<b>Traitement d'entretien par placebo</b>	<b>Traitement d'entretien par l'infliximab pour injection</b>
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 obtenant une réponse au traitement à la semaine 30 d'après le CDAI <sup>b</sup>	9/31 (29 %)	17/33 (52 %), $p = 0,067$
Nombre de patients obtenant une réponse au traitement à la semaine 54 d'après le CDAI <sup>b</sup>	2/31 (7 %)	12/33 (36 %), $p = 0,004$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 30 d'après le CDAI 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 le CDAI 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 le CDAI 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 le CDAI 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 IBDQ à la semaine 30 par rapport au début de l'étude <sup>c</sup>	4	14, $p = 0,002$

Paramètres secondaires	Traitement d'entretien par placebo	Traitement d'entretien par l'infliximab pour injection
Amélioration médiane obtenue au questionnaire IBDQ 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, $p = 0,111$

a Toutes les valeurs  $p$  ont été obtenues par comparaison avec le placebo.

b Une réponse d'après le CDAI est une réduction de cet indice d'au moins 25 % et d'au moins 70 points chez les patients dont l'indice était  $\geq 220$  au début de l'étude. Une rémission d'après le CDAI correspond à un CDAI  $< 150$  points. Les valeurs extrêmes du CDAI peuvent aller de 0 à plus de 750.

c 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.

Dans l'étude ACCENT II, les patients qui ont d'abord bien répondu au traitement, mais qui ont ensuite perdu la réponse fistulaire, pouvaient passer à un traitement par l'infliximab pour injection administré à raison de 5 mg/kg s'ils recevaient le placebo ou à une dose plus élevée d'infliximab pour injection (10 mg/kg) s'ils étaient déjà sous infliximab pour injection. Le passage à une dose plus élevée a eu tendance à relancer la cicatrisation des fistules.

La diminution de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes a été plus marquée chez les patients recevant un traitement d'entretien par l'infliximab pour injection que chez les patients sous placebo, et ce, à chaque évaluation.

Au cours de l'étude ACCENT II, aucune différence n'a été notée entre les différents groupes pour ce qui est de la proportion de patients chez qui on a diagnostiqué de nouveaux abcès liés aux fistules. La proctalgie a été signalée plus fréquemment comme manifestation indésirable chez les sujets recevant le traitement d'entretien par l'infliximab pour injection que chez ceux recevant le placebo.

### Maladie de Crohn évolutive chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans une étude de phase II (T23) à répartition aléatoire, multicentrique et à dose unique menée auprès de 21 patients âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,0 ans) atteints de maladie de Crohn évolutive (valeur médiane de l'indice pédiatrique d'activité de la maladie de Crohn [PCDAI] : 43) malgré un traitement par corticostéroïdes ou immunomodulateurs (57 % des sujets recevaient de la 6-MP ou de l'AZA, et 14 % du MTX; 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 l'infliximab pour injection ont également été évaluées dans une étude de phase III (REACH) à répartition aléatoire, sans insu et à doses multiples menée auprès de 112 patients âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère (valeur médiane du PCDAI : 40) et dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante. Dans cette étude, tous les sujets devaient

prendre une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX (35 % recevaient également des corticostéroïdes au début de l'étude).

Le **tableau 32** résume les caractéristiques démographiques des patients ayant participé à l'étude REACH et la méthode utilisée.

**Tableau 32 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé à l'étude menée chez des enfants atteints de maladie de Crohn évolutive et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)	
T55	Phase I Étude sans insu à dose unique	Perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg d'infliximab pour injection	6	9,5 (de 9,0 à 11,0 ans)	4 (66,7 %) 2 (33,3 %)	filles garçons
					6 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	Blancs Noirs Asiatiques autres
T23	Phase I/II Étude à répartition aléatoire, à dose unique et à l'insu, suivie d'une phase de prolongation sans insu avec répétition du traitement	Perfusion intraveineuse unique de 1, 5 ou 10 mg/kg d'infliximab pour injection  Prolongation avec répétition du traitement : jusqu'à 8 perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour injection en 48 semaines	21  8/21	14,6 (de 11,0 à 17,0 ans)	6 (28,6 %) 15 (71,4 %)	filles garçons
					19 (90,5 %) 2 (9,5 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	Blancs Noirs Asiatiques autres
T47	Phase III Étude sans insu à répartition aléatoire comportant un traitement d'induction et un traitement d'entretien	Perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour injection pour tous les patients aux semaines 0, 2 et 6  En présence d'une réponse clinique à la semaine 10, les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir en traitement d'entretien des perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines	112  103/112	13,3 (de 6,0 à 17,0 ans)	46 (41,1 %) 66 (58,9 %)	filles garçons
					94 (83,9 %) 15 (13,4 %) 1 (0,9 %) 2 (1,8 %)	Blancs Noirs Asiatiques autres

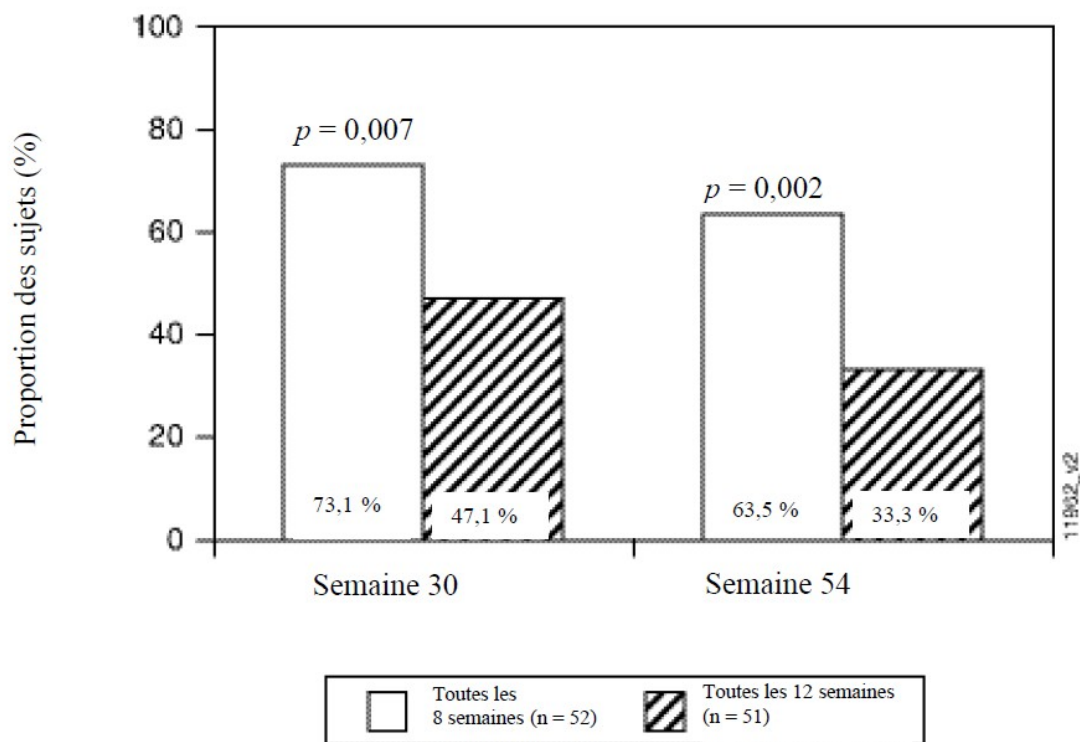
Dans l'étude de phase II (T23) à dose unique menée chez 21 enfants, tous les patients ont obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du CDAI ou d'au moins 10 points du PCDAI) à un moment ou à un autre au cours des 20 semaines qui ont suivi l'administration d'une dose unique d'infliximab pour injection. 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 des groupes infliximab pour injection (47,6 %, soit 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 recevant 10 mg/kg). Dans les 7 cas où la maladie s'accompagnait de fistulisation, on a observé une fermeture des fistules à au moins une visite d'évaluation.

Au cours de l'étude de phase III (REACH) à doses multiples, 112 patients recevaient 5 mg/kg d'infliximab pour injection aux semaines 0, 2 et 6. Lorsque l'investigateur estimait qu'il y avait réponse clinique (diminution d'au moins 15 points du PCDAI par rapport à la valeur initiale et obtention d'un PCDAI total  $\leq$  30 points) à la semaine 10 ( $n = 103$ ), les sujets étaient répartis aléatoirement pour recevoir une perfusion d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab pour injection soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines. Si la réponse disparaissait au cours du traitement d'entretien, il était permis de passer à 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 affiché une réponse clinique, tandis 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 montré une rémission clinique, définie comme l'obtention d'un PCDAI  $\leq$  10 points, tandis que ce taux était de 39,1 % (75/192) chez les adultes (ACCENT I).

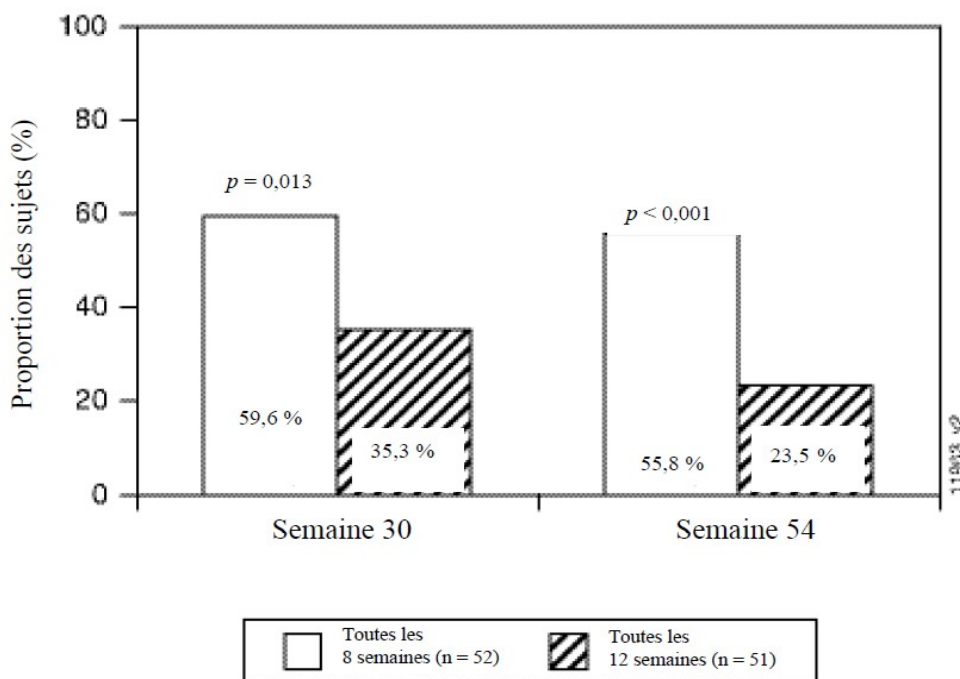
La proportion de patients montrant une réponse clinique aux semaines 30 et 54 de l'étude REACH a été déterminée pour les deux groupes de traitement d'entretien (**figure 7**). À la semaine 30, cette proportion était significativement plus élevée lorsque l'intervalle d'administration était de 8 semaines (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 7 : Réponse clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg d'infliximab pour injection 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 8**).

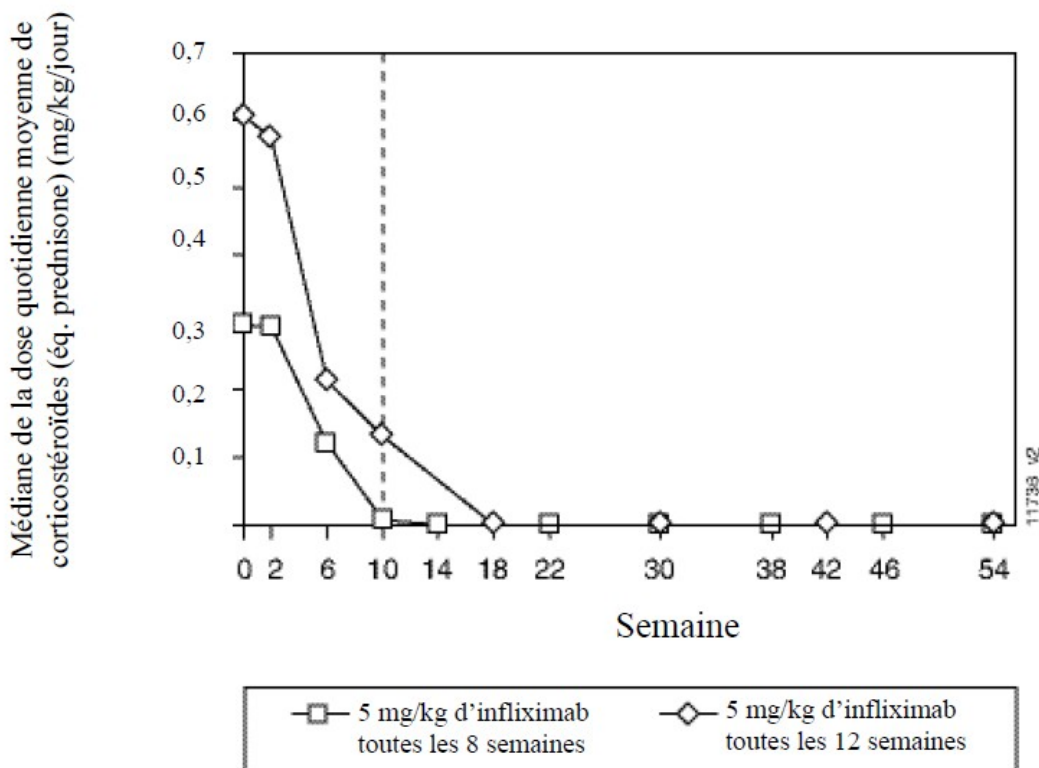
**Figure 8 : Rémission clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg d’infliximab pour injection toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines**



Chez les patients de l'étude REACH répartis aléatoirement, 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 % (en cas d'administration toutes les 8 semaines) et 33,3 % (en cas d'administration toutes les 12 semaines) des patients en rémission à la semaine 30 ont pu mettre fin à leur corticothérapie. Parmi les patients en rémission à la semaine 54, 45,8 % (en cas d'administration toutes les 8 semaines) et 16,7 % (en cas d'administration toutes les 12 semaines) ont pu mettre fin à leur corticothérapie. 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 9]).



**Figure 9 : Sommaire de la dose quotidienne médiane de corticostéroïdes (éq. prednisone) (mg/kg/jour) jusqu'à la semaine 54, chez les sujets répartis aléatoirement qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude**



Le **tableau 33** présente les résultats obtenus pour les paramètres principal et secondaires de l'étude REACH.

**Tableau 33 : Résultats de l'étude T47 (REACH) réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn (tous les sujets répartis aléatoirement)**

Paramètres principal et secondaires	Infliximab pour injection		
	Toutes les 8 semaines	Toutes les 12 semaines	Données regroupées
Nombre de sujets ayant obtenu une réponse clinique <sup>a</sup>			
Semaine 10 <b>(paramètre principal)</b>			99/112 (88,4 %) <sup>e</sup>
Semaine 30	38/52 (73,1 %)	24/51 (47,1 %), <i>p</i> = 0,007 <sup>b</sup>	62/103 (60,2 %)
Semaine 54	33/52 (63,5 %)	17/51 (33,3 %), <i>p</i> = 0,002 <sup>b</sup>	50/103 (48,5 %)
Nombre de sujets en rémission clinique <sup>c</sup>			
Semaine 10			66/112 (58,9 %) <sup>e</sup>
Semaine 30	31/52 (59,6 %)	18/51 (35,3 %),	49/103 (47,6 %)

Paramètres principal et secondaires	Infliximab pour injection		
	Toutes les 8 semaines	Toutes les 12 semaines	Données regroupées
		$p = 0,013^b$	
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 (éq. 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 dans 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 É.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 É.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 %)

a 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.

b Les valeurs  $p$  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).

c Définition de la rémission clinique : obtention d'un PCDAI  $\leq 10$  points.

d Les valeurs  $p$  visent à comparer les mesures initiales aux mesures subséquentes et ont été calculées à l'aide d'un test t pour échantillons appariés.

e 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 des infections graves était similaire dans les deux groupes.

On a évalué le degré d'embarras des patients par rapport à 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 la maladie intestinale inflammatoire chez les enfants) dans un sous-groupe de patients 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 répartis aléatoirement 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 répartis aléatoirement;  $p < 0,001$  pour tous les intervalles de mesure) chez les patients traités par l'infliximab pour injection.

La cote z pour la taille permet de mesurer jusqu'à quel point la taille de certains enfants diffère de la taille standard dans une population du même sexe et du même âge. À la semaine 54, parmi les enfants qui avaient un retard de maturité osseuse et qui ont été traités par 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines (n = 23 au début de l'étude), 43,5 % ont vu leur cote z s'améliorer d'au moins 0,5 écart-type, et 13,0 % ont connu une amélioration d'au moins 1 écart-type (par rapport à la population de référence).

## Psoriasis en plaques

L'efficacité et l'innocuité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans deux études à répartition aléatoire, à double insu et comparatives contre placebo menées auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques chronique et stable; les patients avaient des lésions psoriasiques sur  $\geq 10$  % de leur surface corporelle, présentaient un score PASI minimal de 12 et étaient candidats à un traitement antipsoriasique systémique ou à la photothérapie. Les patients atteints de psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique étaient exclus de l'étude. Le recours à tout autre traitement antipsoriasique était interdit durant l'étude, à l'exception de corticostéroïdes topiques de faible puissance appliqués sur le visage et dans la région inguinale après la semaine 10. Les données démographiques des effectifs des deux études sont résumées au **tableau 34**.

**Tableau 34 : Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets des études EXPRESS et EXPRESS II répartis aléatoirement**

	EXPRESS	EXPRESS II
Sujets répartis aléatoirement	378	835
Sexe		
n	378	835
Hommes	268 (70,9 %)	554 (66,3 %)
Femmes	110 (29,1 %)	281 (33,7 %)
Race		
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 %)
Âge (ans)		
n	378	835
Moyenne $\pm$ É.T.	42,8 $\pm$ 11,9	44,0 $\pm$ 12,7
Médiane	42,0	44,0
Écart interquartile	(34,0, 51,0)	(34,0, 53,0)
Min.-max.	(19,0, 76,0)	(18,0, 80,0)
Poids (kg)		
n	375	835
Moyenne $\pm$ É.T.	86,6 $\pm$ 19,8	91,9 $\pm$ 22,8
Médiane	86,0	88,9
Écart interquartile	(73,2, 96,5)	(76,0, 104,0)
Min.-max.	(43,0, 162,3)	(44,3, 184,2)
Taille (cm)		
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)
Min.-max.	(145,0, 194,0)	(137,0, 200,0)

L'étude EXPRESS portait sur 378 patients qui recevaient un placebo ou l'infliximab pour injection en perfusions de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 (traitement d'induction), suivi d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22. À la semaine 24, le groupe placebo passait au traitement d'induction par l'infliximab pour injection (doses de 5 mg/kg), puis recevait le traitement d'entretien par l'infliximab pour injection toutes les 8 semaines (groupe placebo/infliximab pour injection) jusqu'à la semaine 46. Les patients initialement affectés au groupe infliximab pour injection 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 recevaient un placebo ou l'infliximab pour injection en perfusions de 3 ou de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 (traitement d'induction). À la semaine 14 et pour chaque dose, les patients des deux groupes infliximab pour injection ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit un traitement d'entretien périodique (toutes les 8 semaines), soit un traitement d'entretien au besoin (PRN) jusqu'à la semaine 46. À la semaine 16, le groupe placebo passait à un traitement d'induction par l'infliximab pour injection (doses de 5 mg/kg), puis recevait le traitement d'entretien par l'infliximab pour injection toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 75 % de l'indice d'activité et de gravité du psoriasis (PASI 75) à la semaine 10 par rapport à la valeur de départ. Le PASI est un indice composite qui tient compte de la fraction de surface corporelle présentant des lésions psoriasiques et de la nature et de la gravité des manifestations psoriasiques observées dans les régions visées (induration, érythème et desquamation).

L'étude EXPRESS a également permis d'évaluer d'autres paramètres comprenant : la proportion de patients dont les lésions étaient « résorbées » ou « minimales » d'après la *Static Physician's Global Assessment* (sPGA) et la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 90 % du PASI par rapport à la valeur initiale. La sPGA est une échelle en 6 points, allant de 5 (lésions graves) à 0 (lésions résorbées); elle dénote l'évaluation globale par le médecin de la gravité du psoriasis et tient compte en particulier de l'induration, de l'érythème et de la desquamation. On a estimé qu'il y avait réussite du traitement en présence de lésions résorbées ou minimales, c'est-à-dire qu'il n'y avait aucune surélévation ou qu'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 % du PASI par rapport à la valeur initiale. La rPGA est une échelle en 6 points, allant de 6 (les pires lésions qui soient) à 1 (lésions résorbées); 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 évalués globalement. On a estimé qu'il y avait réussite du traitement en présence de lésions résorbées ou nettement atténuées, c'est-à-dire qu'on observait une pigmentation résiduelle (anneau de

Woronoff pouvant être visible), voire une amélioration marquée (texture quasi normale de la peau avec présence possible d'un certain degré d'érythème).

Les patients de tous les groupes de traitement et des deux études avaient un score PASI initial médian variant de 17 à 22. Dans l'étude EXPRESS, le classement des patients en fonction des critères de la sPGA était le suivant : lésions modérées chez 52 % des patients, lésions marquées chez 36 % des patients et lésions sévères chez 2 % des patients. 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, une réponse PASI 75 a été obtenue par plus de patients sous infliximab pour injection à 3 mg/kg ou à 5 mg/kg que de patients sous placebo (**tableaux 35 et 36**). À la semaine 6 de l'étude EXPRESS II, 78 % et 48 % des patients traités par 3 mg/kg d'infliximab pour injection ont obtenu respectivement une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75; en regroupant les résultats des deux études, de 88 à 90 % et de 56 à 62 % des patients traités par 5 mg/ d'infliximab pour injection ont obtenu respectivement une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75. À la semaine 10, les composantes individuelles du PASI (induration, érythème et desquamation) contribuaient de façon comparable à l'amélioration globale de l'indice associée au traitement. En outre, chez la plupart des patients traités par l'infliximab pour injection, les lésions ont pu être qualifiées de minimales ou de résorbées (selon les critères de la sPGA) ou de nettement atténuées ou résorbées (selon les critères de la rPGA), par comparaison aux résultats obtenus avec le placebo.

À la semaine 10 des deux études, une amélioration significative de l'indice dermatologique de la qualité de vie (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]) et des résultats obtenus au questionnaire sur l'état de santé général SF-36 a été observée chez les patients traités par l'infliximab pour injection, par comparaison aux patients du groupe placebo.

**Tableau 35 : Réponses PASI et sPGA<sup>b</sup> aux semaines 10, 24 et 50 (EXPRESS)**

	Placebo (n = 77)	Infliximab pour injection 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 %)

a  $p < 0,001$  par comparaison au placebo

b *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 infliximab pour injection avant la semaine 50.

**Tableau 36 : Réponses PASI et rPGA<sup>b</sup> à la semaine 10 (EXPRESS II)**

	<b>Placebo</b>	<b>Infliximab pour injection à 3 mg/kg</b>	<b>Infliximab pour injection à 5 mg/kg</b>
	<b>(n = 208)</b>	<b>(n = 313)</b>	<b>(n = 314)</b>
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 %)
<b>rPGA : lésions nettement atténuées ou résorbées</b>			
Semaine 10	2 (1,0 %)	217 (69,8 %) <sup>a</sup>	234 (76,0 %) <sup>a</sup>

a  $p < 0,001$  par comparaison au placebo

b *Relative Physician's Global Assessment*

Aux semaines 24 et 50 de l'étude EXPRESS, une réponse PASI 75 a été obtenue respectivement par 82 % et 61 % des patients. À la semaine 50, 45 % ont obtenu une réponse PASI 90. Chez les répondeurs ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 10, 89 % ont maintenu cet indice et 65 % ont obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 24. À la semaine 50, 65 % des répondeurs ont obtenu une réponse PASI 75, et 50 %, une réponse PASI 90.

Dans 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 sévérité de l'atteinte augmentant avec le chiffre. Le score NAPSI médian initial était de 4. L'amélioration maximale chez les patients traités par l'infliximab pour injection s'est produite à la semaine 24 : elle consistait en une amélioration médiane de 2 points comparativement à 0 dans le groupe placebo. À la semaine 50, l'amélioration médiane de 2 points du score NAPSI avait persisté dans le groupe traité par l'infliximab pour injection.

Dans 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 d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines. Aux semaines 26 et 50, une réponse PASI 75 a été obtenue respectivement par 78 % et 55 % des patients et une réponse PASI 90 respectivement par 56 % et 34 % des patients. Parmi les répondeurs qui recevaient 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines et qui ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 10, 83 % ont maintenu cet indice et 61 % ont obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 26. Pour les mêmes indices à la semaine 50, les proportions de patients étaient respectivement de 60 % et de 40 %.

La durée médiane de persistance de la réponse PASI 75 chez les patients qui avaient répondu au traitement à la semaine 10 après le traitement d'induction était de 12 à 16 semaines dans les groupes PRN.

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 obtenu une réponse clinique importante, définie comme le maintien d'une amélioration  $\geq 90$  % du 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 d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines comme traitement d'entretien ont obtenu une réponse clinique importante.

Dans l'étude EXPRESS II, la réponse à la répétition du traitement a été évaluée chez les patients qui avaient été répartis aléatoirement dans les groupes PRN en tant que répondeurs à la semaine 14 et qui avaient perdu leur réponse après 12 à 40 semaines sans traitement. La réponse est revenue chez environ 67 % des patients du groupe à 3 mg/kg d'infliximab pour injection PRN et chez environ 84 % des patients du groupe à 5 mg/kg d'infliximab pour injection PRN.

L'efficacité et l'innocuité d'un traitement par l'infliximab pour injection au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

## COLITE ULCÉREUSE

### Caractéristiques démographiques des sujets et plan des essais

L'efficacité et l'innocuité d'infliximab pour injection ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives contre placebo. Les patients étaient des adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère (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 et/ou d'immunomodulateurs était permise. Dans les deux études, les patients faisaient l'objet d'une répartition aléatoire à la semaine 0 pour recevoir soit un placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab pour injection, soit 10 mg/kg d'infliximab pour injection 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 37 résume la méthode utilisée pour chacune des études ainsi que les caractéristiques démographiques des patients.

**Tableau 37 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études sur la colite ulcéreuse et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
T37 (ACT 1)	Étude à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, comparative contre placebo et à groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes	Perfusions IV d'infliximab pour injection (5 mg/kg, 10 mg/kg) ou d'un placebo aux semaines 0, 2 et 6, suivies de perfusions supplémentaires	364	41,9 (de 18,0 à 81,0 ans)	222 hommes (61,0 %) 142 femmes (39,0 %) 340 Blancs (93,4 %)

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe et race n (%)
	de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère malgré un traitement standard en cours ou antérieur	toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 46			6 Noirs (1,6 %) 4 Asiatiques (1,1 %) 14 autres (3,8 %)
T46 (ACT 2)	Étude à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, comparative contre placebo et à groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Perfusions IV d'infliximab pour injection (5 mg/kg, 10 mg/kg) ou d'un placebo aux semaines 0, 2 et 6, suivies de perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 22	364	40,0 (de 18,0 à 82,0 ans)	215 hommes (59,1 %) 149 femmes (40,9 %) 344 Blancs (94,5 %) 8 Noirs (2,2 %) 5 Asiatiques (1,4 %) 7 autres (1,9 %)

Au cours de la première étude (ACT 1), on a procédé à la répartition aléatoire de 364 patients qui prenaient de la 6-mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA) ou des corticostéroïdes par voie orale, ou encore qui étaient réfractaires à ces agents ou qui ne les toléraient pas. Dans la seconde étude (ACT 2), on a procédé à la répartition aléatoire de 364 patients qui prenaient de la 6-MP, de l'AZA, des aminosalicylés ou des corticostéroïdes par voie orale, ou encore qui étaient réfractaires à ces agents ou qui ne les toléraient pas. Dans les deux études, 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 mesuré 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  $\geq 30$  % et  $\geq 3$  points, en plus d'une diminution  $\geq 1$  point du sous-score de rectorragie (ou encore d'un sous-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 cicatrisation de la muqueuse

Au cours des études ACT 1 et ACT 2, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de sujets obtenant une réponse clinique à la semaine 8 (le paramètre d'évaluation principal) dans les groupes traités par l'ifliximab pour injection, par comparaison au placebo (**figure 10**). Les **tableaux 38 et 39** présentent respectivement les paramètres d'évaluation principal et secondaires pour les études ACT 1 et ACT 2.

**Tableau 38 : Résultats d'efficacité de l'étude T37 (ACT 1) sur la colite ulcéreuse**

	Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
<b>Patients répartis aléatoirement</b>	n = 121	n = 121	n = 122
<b>Paramètres</b>			
<b>Paramètre 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>Paramètres 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
Cicatrisation 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
Cicatrisation 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
Cicatrisation 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	7 (8,9 %)	18 (25,7 %) <i>p</i> = 0,006	12 (16,4 %) <i>p</i> = 0,149

Paramètres			
rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 54			
Sujets ayant obtenu une réponse soutenue jusqu'à la semaine 54 (réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54)	17 (14,0 %)	47 (38,8 %) $p < 0,001$	45 (36,9 %) $p < 0,001$
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	8 (6,6 %)	24 (19,8 %) $p = 0,002$	25 (20,5 %) $p = 0,002$
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 8	16	39 $p < 0,001$	33 $p = 0,001$
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 30	0	27 $p = 0,002$	31 $p = 0,004$
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 54	0	26 $p < 0,001$	19 $p < 0,001$

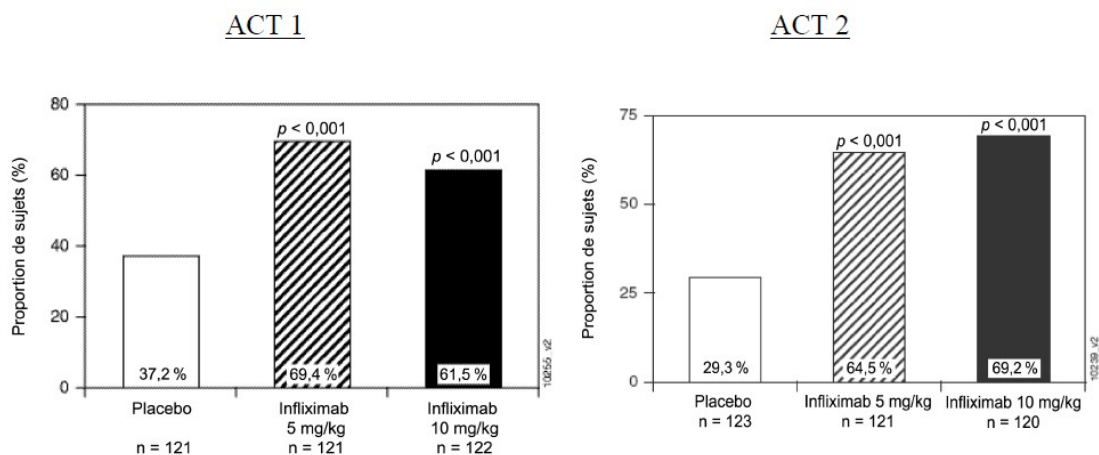
**Tableau 39 : Résultats d'efficacité de l'étude T46 (ACT 2) sur la colite ulcéreuse**

	Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
<b>Patients répartis aléatoirement</b>	n = 123	n = 121	n = 120
<b>Paramètres</b>			
<b>Paramètre principal</b>			
Réponse clinique à la semaine 8, n (%)	36 (29,3 %)	78 (64,5 %) $p < 0,001$	83 (69,2 %) $p < 0,001$
<b>Paramètres secondaires</b>			
Réponse clinique à la semaine 30, n (%)	32 (26,0 %)	57 (47,1 %) $p < 0,001$	72 (60,0 %) $p < 0,001$
Rémission clinique à la semaine 8, n (%)	7 (5,7 %)	41 (33,9 %) $p < 0,001$	33 (27,5 %) $p < 0,001$
Rémission clinique à la semaine 30, n (%)	13 (10,6 %)	31 (25,6 %) $p = 0,003$	43 (35,8 %) $p < 0,001$
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8, n (%)	38 (30,9 %)	73 (60,3 %) $p < 0,001$	74 (61,7 %) $p < 0,001$
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 30, n (%)	37 (30,1 %)	56 (46,3 %) $p = 0,009$	68 (56,7 %) $p < 0,001$
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude, en rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 30	2 (3,3 %)	11 (18,3 %) $p = 0,010$	18 (27,3 %) $p < 0,001$

	Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets ayant obtenu une réponse soutenue jusqu'à la semaine 30 (réponse clinique aux semaines 8 et 30)	19 (15,4 %)	50 (41,3 %) $p < 0,001$	64 (53,3 %) $p < 0,001$
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 30 (rémission clinique aux semaines 8 et 30)	3 (2,4 %)	18 (14,9 %) $p < 0,001$	27 (22,5 %) $p < 0,001$
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 8	7	38 $p < 0,001$	33 $p < 0,001$
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 30	0	20 $p = 0,005$	32 $p < 0,001$

Dans les deux études, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de patients qui présentaient une réponse clinique, une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse dans les deux groupes traités par l'infliximab pour injection que dans les groupes placebo (**tableau 40**). 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 et une rémission soutenue chez une proportion plus importante de patients (le double environ) des deux groupes traités par l'infliximab pour injection, comparativement aux groupes placebo.

**Figure 10 : Proportion de sujets répartis aléatoirement qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 8 (paramètre d'évaluation principal) dans les 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 pour injection produisaient une réponse clinique à la semaine 30 chez une proportion significativement plus élevée de patients que le placebo (**tableau 40**). De plus, la proportion de patients ayant obtenu une réponse soutenue (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8 et 30) était environ deux fois plus élevée dans les groupes traités par l'infliximab pour injection que dans les groupes placebo.

Lors de l'étude ACT 1, la proportion de patients avec une réponse clinique et la proportion de patients obtenant 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 infliximab pour injection que dans les groupes placebo (**tableau 40**).

**Tableau 40 : Proportion de sujets ayant obtenu une réponse clinique et une réponse soutenue**

	ACT 1			ACT 2		
	Placebo	Infliximab pour injection		Placebo	Infliximab pour injection	
		5 m/kg	10 mg/kg		5 m/kg	10 mg/kg
<b>Sujets répartis aléatoirement</b>	<b>121</b>	<b>121</b>	<b>122</b>	<b>123</b>	<b>121</b>	<b>120</b>
Sujets ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 8	37,2 %	69,4 %	61,5 %	29,3 %	64,5 %	69,2 %
Valeur <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 30	29,8 %	52,1 %	50,8 %	26,0 %	47,1 %	60,0 %
Valeur <i>p</i>		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Sujets ayant obtenu 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 <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 54	19,8 %	45,5 %	44,3 %	s.o.	s.o.	s.o.
Valeur <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			
Sujets ayant obtenu 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 <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			

Dans l'étude ACT 1, 46,7 % des sujets ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude au cours des 46 premières semaines de l'étude, soit 62,0 % des patients sous placebo et 39,1 % des sujets traités par l'infliximab pour injection. Le motif d'abandon des perfusions à l'étude le plus fréquent a été l'absence d'efficacité, survenue chez près de deux fois plus de patients sous placebo que de sujets traités par l'infliximab pour injection (46,3 % vs 24,3 %, respectivement). Au total, 29,1 % des sujets de l'étude ACT 2 ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude avant la semaine 22. Plus précisément, 45,5 % des sujets sous placebo et 20,7 % des sujets traités par l'infliximab pour injection ont cessé les perfusions à l'étude. Comme observé dans l'étude ACT 1, le motif le plus fréquent de l'abandon des perfusions dans l'étude ACT 2 a été le manque d'efficacité, survenue chez 32,5 % des patients sous placebo et chez 16,6 % des sujets traités par l'infliximab pour injection.

Dans les études ACT 1 et ACT 2, la réponse au traitement par l'infliximab pour injection s'est révélée invariablement supérieure à la réponse au placebo, comme en témoignent tous les sous-scores Mayo aux semaines 8, 30 et 54 (ACT 1 seulement) (**tableau 41**).

**Tableau 41 : Proportion de sujets des études ACT 1 et ACT 2 dont les sous-scores Mayo dénotaient une absence d'activité de la maladie ou une faible activité**

	<b>ACT 1</b>			<b>ACT 2</b>		
	<b>Infliximab pour injection</b>			<b>Infliximab pour injection</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>5 m/kg</b>	<b>10 mg/kg</b>	<b>Placebo</b>	<b>5 m/kg</b>	<b>10 mg/kg</b>
	<b>(n = 121)</b>	<b>(n = 121)</b>	<b>(n = 122)</b>	<b>(n = 123)</b>	<b>(n = 121)</b>	<b>(n = 120)</b>
<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, une proportion significativement plus élevée de sujets en rémission clinique a été observée dans les groupes infliximab pour injection que dans les groupes placebo ( $p \leq 0,003$  pour tous les éléments comparés) (**tableau 42**). La rémission a persisté (c'est-à-dire qu'elle a été constatée aux semaines 8 et 30) chez plus de sujets traités par l'infliximab pour injection que de sujets du groupe placebo. Parmi les sujets sous corticothérapie au début de l'étude, ceux qui avaient reçu de l'infliximab pour injection durant l'une ou l'autre des études étaient proportionnellement et significativement plus nombreux à obtenir 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 en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (c.-à-d. les patients qui étaient également en rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54) se sont révélées significativement plus importantes chez les sujets sous infliximab pour injection que chez ceux du groupe placebo. Environ deux fois plus de sujets du groupe sous infliximab pour injection que de sujets du groupe placebo présentaient une rémission clinique à la semaine 54 et ont pu cesser la corticothérapie (**tableau 42**).

**Tableau 42 : Proportion de sujets en rémission clinique, en rémission soutenue, ainsi qu'en rémission clinique et ayant pu abandonner la corticothérapie**

Sujets répartis aléatoirement	ACT 1			ACT 2		
	Infliximab pour injection			Infliximab pour injection		
	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg
	n = 121	n = 121	n = 122	n = 123	n = 121	n = 120
Sujets en rémission clinique à la semaine 8	14,9 %	38,8 %	32,0 %	5,7 %	33,9 %	27,5 %
Valeur $p$		< 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 $p$		0,001	< 0,001		0,003	< 0,001
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 30 (rémission clinique aux semaines 8 et 30)	8,3 %	23,1 %	26,2 %	2,4 %	14,9 %	22,5 %
Valeur $p$		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 $p$		0,001	0,001			



Sujets répartis aléatoirement	ACT 1			ACT 2		
	Infliximab pour injection			Infliximab pour injection		
	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg
	n = 121	n = 121	n = 122	n = 123	n = 121	n = 120
Sujets en rémission soutenue jusqu'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 <i>p</i>		0,002	0,002			
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 <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 <i>p</i>		0,006	0,149	s.o.	s.o.	s.o.

On parlait de cicatrisation 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 cicatrisation de la muqueuse dans les groupes ayant reçu les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg que dans les groupes placebo (**tableau 43**). Par ailleurs, dans les deux études, le nombre de cas de cicatrisation était comparable entre les deux groupes infliximab pour injection, indépendamment de la dose administrée.

**Tableau 43 : Proportion de sujets dont la muqueuse avait cicatrisé**

	ACT 1			ACT 2		
	Infliximab pour injection			Infliximab pour injection		
Cicatrisation de la muqueuse <sup>1</sup>	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg
Sujets répartis aléatoirement	n = 121	n = 121	n = 122	n = 123	n = 121	n = 120
À la semaine 8	33,9 %	62,0 %	59,0 %	30,9 %	60,3 %	61,7 %

	<u>ACT 1</u>			<u>ACT 2</u>		
		Infliximab pour injection			Infliximab pour injection	
Cicatrisation de la muqueuse <sup>1</sup>	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg	Placebo	5 m/kg	10 mg/kg
Sujets répartis aléatoirement	n = 121	n = 121	n = 122	n = 123	n = 121	n = 120
Valeur <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 <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 <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			

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

Dans les études ACT 1 et ACT 2, la qualité de vie liée à la santé a été évaluée au moyen des questionnaires IBDQ et SF-36. L'IBDQ est spécialement conçu pour les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire des intestins, tandis que le SF-36 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 scores médians totaux obtenus 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 le groupe sous infliximab pour injection combiné une amélioration médiane plus marquée par rapport au début de l'étude que dans le groupe placebo ( $p < 0,001$  pour tous les éléments comparés) (**tableau 44**). Des améliorations similaires ont également été observées pour les 4 composantes du score IBDQ (intestinale, émotionnelle, physique et sociale) ( $p \leq 0,015$  pour tous les éléments de comparaison du groupe infliximab pour injection combiné et du groupe placebo). Tant à la semaine 8 qu'à la semaine 30 des études ACT 1 et ACT 2 ainsi qu'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 du groupe infliximab pour injection combiné que dans le groupe placebo ( $p \leq 0,044$  pour tous les éléments de comparaison) (**tableau 44**).

**Tableau 44 : Résumé [moyenne (médiane)] des valeurs initiales et des variations du score IBDQ total et des cotes sommaires attribuées aux composantes physique et mentale du SF-36**

	ACT 1		ACT 2	
	Placebo	Infliximab pour injection*, valeur <i>p</i>	Placebo	Infliximab pour injection*, valeur <i>p</i>
<b>Sujets répartis aléatoirement</b>	<b>121</b>	<b>243</b>	<b>123</b>	<b>241</b>
IBDQ				
Total				
Début de l'étude	123 (121)	127 (127)	125 (127)	128 (127)
Variation à la semaine 8	21 (16)	39 (36), < 0,001	20 (7)	37 (34), < 0,001
Variation à la semaine 30	18 (0)	34 (27), < 0,001	18 (0)	34 (29), < 0,001
Variation à la semaine 54	13 (0)	32 (23), < 0,001	s.o.	s.o.
SF-36				
Sommaire de la composante physique				
Début de l'étude	36,5 (35,9)	38,0 (37,8)	39,0 (39,1)	39,5 (39,5)
Variation à la semaine 8	4,5 (1,4)	6,2 (5,0), 0,042	2,9 (0,0)	6,5 (5,2), < 0,001
Variation à la semaine 30	3,4 (0,0)	5,7 (2,6), 0,044	2,6 (0,0)	5,3 (4,6), 0,007
Variation à la semaine 54	2,7 (0,0)	6,0 (2,5), 0,002	s.o.	s.o.
Sommaire de la composante mentale				
Début de l'étude	39,5 (38,8)	41,2 (42,7)	39,3 (39,0)	40,3 (42,3)
Variation à la semaine 8	3,1 (0,0)	6,1 (3,6), 0,020	3,0 (0,0)	6,2 (3,2), 0,003
Variation à la semaine 30	3,1 (0,0)	5,9 (1,8), 0,012	4,4 (0,0)	6,5 (3,5), 0,021
Variation à la semaine 54	1,3 (0,0)	5,1 (0,0), 0,001	s.o.	s.o.

\*Groupes recevant les doses de 5 et 10 mg/kg d'infliximab combinés

Après regroupement des données des études ACT 1 et ACT 2, on constate que le nombre moyen d'hospitalisations liées à la colite ulcéreuse entre le début de l'étude et la semaine 30 était deux fois moins élevé dans le groupe infliximab pour injection combiné que dans le groupe placebo (9 hospitalisations contre 18 pour 100 sujets,  $p = 0,005$ ). Aucune différence notable n'a été remarquée à ce sujet entre les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'infliximab pour injection : 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 avantage similaire a été observé jusqu'à la semaine 54 dans l'étude ACT 1.

Dans les études ACT 1 et ACT 2, le temps écoulé avant la première hospitalisation liée à la colite ulcéreuse s'est révélé plus long dans le groupe d'infliximab pour injection combiné que dans le groupe placebo.

Après les 54 semaines de traitement de l'étude ACT 1 ou les 30 semaines de 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 recevaient le médicament à l'étude dans le cadre des études ACT 1 et ACT 2 étaient encouragés à participer à une phase de suivi observationnelle à long terme sur l'innocuité du médicament, après avoir fini ou abandonné l'étude sur la colite ulcéreuse ou sa phase de prolongation. Par ailleurs, les patients des études ACT 1 et ACT 2 qui n'étaient pas allés au bout de la période de suivi de 54 semaines après la première perfusion et qui n'avaient pas participé à la phase de suivi à long terme sur l'innocuité ont été encouragés à participer à une sous-étude de chacune des études 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 temps écoulé avant la colectomie a été mesuré chez tous les patients ayant participé aux études sur la colite ulcéreuse pendant les 54 semaines qui suivaient la première perfusion 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. Des données complètes de suivi sur la colectomie ont été recueillies chez 630 des 728 patients des études ACT; ces données étaient incomplètes chez 98 patients (13,5 %). Des données de suivi complètes sur la colectomie ont été obtenues de manière rétrospective chez 37 de ces 630 patients. La proportion de patients ayant fait l'objet d'une colectomie à n'importe quel moment au cours des 54 semaines qui suivaient la première perfusion s'établit de la façon suivante : 11,6 % (28/242) dans le groupe infliximab pour injection à 5 mg/kg, 7,4 % (18/242) dans le groupe infliximab pour injection à 10 mg/kg et 14,8 % (36/244) dans le groupe placebo.

### **Colite ulcéreuse chez les enfants**

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans une étude clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, sans insu et à groupes parallèles, regroupant 60 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (âge médian de 14,5 ans) atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ) et dont la réponse aux traitements standard était insuffisante (étude Peds UC). Au début de l'étude, 53 % des patients prenaient des immunomodulateurs (6-MP/AZA/MTX), 53 %, des aminosalicylés et 62 %, des corticostéroïdes. L'arrêt du traitement par des immunomodulateurs et la réduction de la dose de corticostéroïdes étaient permis après la semaine 0.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par l'infliximab pour injection à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les patients (au nombre de 15) qui n'avaient pas répondu à l'infliximab pour injection à la semaine 8 ont cessé de recevoir le médicament, mais sont revenus pour des visites de suivi de l'innocuité. À la semaine 8, 45 patients ont été répartis aléatoirement, selon un rapport de 1:1, dans l'un des deux groupes de traitement d'entretien suivants : infliximab pour injection à 5 mg/kg administré toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46, ou infliximab pour injection à 5 mg/kg administré toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 42.

Un résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé à l'étude sur la colite ulcéreuse menée chez les enfants et la méthode utilisée est présenté au **tableau 45**.

**Tableau 45 : Caractéristiques démographiques des patients ayant participé à l'étude sur la colite ulcéreuse menée chez les enfants et méthode utilisée**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (min.-max)	Sexe et race n (%)
T72	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, sans insu et à groupes parallèles	Perfusions intraveineuses d'infliximab pour injection de 5 mg/kg chez tous les patients aux semaines 0, 2 et 6. Les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 8 ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement d'entretien à l'aide de perfusions intraveineuses d'infliximab pour injection de 5 mg/kg administrées soit toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46, soit toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 42.	60 6 sur 15 (âgés de 6 à 11 ans) et 23 sur 45 (âgés de 12 à 17 ans) ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin.	14,5 (de 6,0 à 17,0 ans)	Sexe : garçons : 28 (46,7) filles : 32 (53,3)  Race : blanche : 49 (81,7) noire : 5 (8,3) asiatique : 3 (5,0) autre : 3 (5,0)

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse clinique à la semaine 8, définie par une baisse du score Mayo  $\geq 30$  % et  $\geq 3$  points par rapport aux valeurs initiales, associée à une réduction  $\geq 1$  du sous-score de rectorragie ou encore à un sous-score de rectorragie évalué à 0 ou à 1.

Les paramètres d'évaluation secondaires majeurs comprenaient la rémission clinique évaluée par le score Mayo à la semaine 8, la rémission évaluée par le score PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* [indice pédiatrique d'activité de la colite ulcéreuse])<sup>26</sup> aux semaines 8 et 54, et la cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8. Chez les patients qui recevaient des corticostéroïdes au début de l'étude, la réduction de l'emploi médian de corticostéroïdes ainsi que la rémission conjuguée à l'élimination du recours aux corticostéroïdes à la semaine 54 ont été évaluées dans le cadre d'analyses prédéfinies, mais pas en tant que paramètres principaux ou secondaires d'évaluation de l'efficacité.

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

<sup>26</sup> Turner D, Otley AR, Mack D, *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–432.

Des 60 patients traités, 44 (73,3 %) présentaient une réponse clinique à la semaine 8 (IC à 95 % : 62,1 % à 84,5 %). La proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 8 était similaire chez les patients qui prenaient des immunomodulateurs en concomitance au début de l'étude (72 %) et chez ceux qui n'en prenaient pas (75 %).

La rémission clinique était définie par un score Mayo  $\leq 2$  points et par l'absence d'un sous-score individuel  $> 1$ . La rémission était également définie par un score PUCAI  $< 10$  points. À la semaine 8, l'infliximab pour injection avait permis d'obtenir une rémission clinique chez 40 % des patients (24/60) d'après le score Mayo, et chez 33,3 % des patients (17/51) d'après le score PUCAI.

La proportion de patients en rémission à la semaine 54 d'après le score PUCAI était de 38 % (8/21) dans le groupe qui recevait le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 18 % (4/22) dans le groupe qui le recevait toutes les 12 semaines.

Il a été nécessaire d'augmenter la dose à 10 mg/kg aux 8 semaines chez 9 des 22 patients qui recevaient des perfusions de 5 mg/kg d'infliximab pour injection administrées à intervalles de 8 semaines.

La cicatrisation de la muqueuse était définie par un score endoscopique (composante du score Mayo) de 0 ou 1. À la semaine 8, 68,3 % (41/60) des patients présentaient une cicatrisation de la muqueuse et 33,3 % (20/60) affichaient un sous-score endoscopique de 0 (indiquant un état normal ou une maladie inactive).

Dans l'ensemble, bien que certaines différences aient été notées entre les groupes d'âge pour ce qui est des paramètres d'efficacité évalués, le médicament a fait preuve d'efficacité dans les deux groupes d'âge et aucune tendance persistante dénotant une efficacité supérieure dans l'un ou l'autre des groupes d'âge n'est ressortie de l'étude. Les différences notées entre le groupe des 6 à 11 ans et celui des 12 à 17 ans, cependant, sont difficiles à évaluer en raison de la faible taille de l'échantillon, en particulier dans le groupe des 6 à 11 ans (15 patients).

## **18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**

### **TOXICOLOGIE CHEZ L'ANIMAL**

#### **Toxicité aiguë et toxicité avec des doses multiples**

Comme le chimpanzé est la seule espèce affichant une réactivité croisée s'apparentant à celle de l'humain, les études sur l'innocuité effectuées chez cet animal fournissent les données les plus pertinentes concernant l'innocuité de l'administration d'infliximab pour injection à des humains. Bien que l'infliximab pour injection 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 pour injection ne neutralise pas la cytotoxicité du TNF $\alpha$  chez le rat. Elles résultent probablement d'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 de laboratoire. Par conséquent, on estime que les effets hématologiques et hépatiques liés à l'infliximab pour injection observés chez le rat ne peuvent pas s'appliquer à l'humain.

Plusieurs études portant sur l'innocuité de l'infliximab pour injection ont été réalisées chez des chimpanzés. Les résultats de ces études ont montré que l'infliximab pour injection était 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 chez le chimpanzé, on n'a noté aucun signe de toxicité liée à l'infliximab pour injection, y compris des effets hépatiques ou 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 pour injection pouvant atteindre 30 mg/kg, soit 6 fois la dose unique proposée chez l'humain (5 mg/kg), pouvaient être administrées sans entraîner de signes manifestes de toxicité. En outre, l'infliximab pour injection 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) sur 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 l'humain pour administration aux semaines 0, 2 et 6 afin d'obtenir la fermeture de fistules et dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère (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 l'infliximab pour injection, 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, ou les yeux. Aucun signe pathologique considéré comme lié au traitement n'a été noté. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) est supérieure à 40 mg/kg. La portée clinique des résultats des études de toxicité 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**

Aucune observation n'a laissé entrevoir une éventuelle activité carcinogène ou mutagène lors des études de laboratoire (in vivo et in vitro) portant sur l'infliximab pour injection; de même, aucun effet carcinogène ni mutagène n'a été associé à l'un des excipients entrant dans la composition de l'infliximab pour injection.

On a utilisé des lymphocytes humains pour évaluer in vitro le potentiel de production d'aberrations chromosomiques par l'infliximab pour injection. Dans l'épreuve microsomique sur lame réalisée sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, on a évalué la capacité de l'infliximab pour injection à 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 pour injection n'a montré aucune activité mutagène dans aucune des trois épreuves.

L'infliximab pour injection ne provoque pas d'immunosuppression générale. Les analyses ont révélé que les formules leucocytaires des chimpanzés traités par de fortes doses d'infliximab pour injection n'ont été que très faiblement affectées par l'administration du médicament.

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

On n'a pas effectué d'études non cliniques relatives aux effets toxiques de l'infliximab pour injection sur la reproduction et le développement, car la réactivité croisée interespèces de l'infliximab pour injection se limite aux chimpanzés. Par conséquent, les études classiques de toxicité sur la reproduction et le développement (segments I, II et III) effectuées chez les rats et les lapins seraient considérées comme n'étant pas adaptées à la récolte de données pertinentes sur le potentiel de production d'effets néfastes de l'infliximab pour injection sur la reproduction ou le développement chez l'humain.

Des études exhaustives de toxicité sur le développement ont été réalisées chez la souris à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  murin (cV1q). Analogue à l'infliximab pour injection, 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 portée 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. L'infliximab pour injection ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes*).

Une autre étude de toxicité 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 l'euthanasie. Pour leur part, les souris femelles ont reçu les mêmes doses 2 semaines avant de cohabiter avec les mâles (pendant 14 jours au maximum), ainsi que les jours 0 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 (temps écoulé avant l'accouplement), le poids des organes reproducteurs et la maturation du sperme dans l'épididyme. La portée clinique des résultats des études de toxicité sur le développement réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. L'infliximab pour injection ne devrait être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (*voir MISES EN GARDE*



## **ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).**

### Tolérance locale

On a évalué le pouvoir irritant local de l'infliximab pour injection 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 obtenus avec ces trois voies d'administration ont montré que l'infliximab pour injection était bien toléré et qu'il ne produisait pas d'irritation considérée comme étant d'importance clinique. L'infliximab pour injection doit être reconstitué et dilué pour atteindre 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration*). Par conséquent, la concentration de l'infliximab pour injection (5 mg/mL) et la durée de la perfusion (3 heures) évaluées dépassaient celles qui sont recommandées chez l'humain.

### Réponse de l'hôte à l'infliximab pour injection

On n'a décelé aucune réponse immunitaire chez 4 macaques de Buffon ayant reçu 4 traitements par l'infliximab pour injection qui ont été évalués pendant une période de 14 semaines après le dernier traitement. Chez les souris transgéniques Tg197, l'infliximab pour injection s'est souvent révélé immunogène. Toutefois, chez les souris normales, l'administration de multiples doses d'infliximab pour injection semble avoir produit des effets tolérogènes. La pertinence de ces études quant à l'immunogénicité de l'infliximab pour injection chez l'humain est incertaine pour les raisons suivantes : l'infliximab pour injection 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 pour injection.

### 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 étaient attendues 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 d'infliximab pour injection. 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.

## **19 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

PrREMICADE®, poudre pour solution stérile et lyophilisée, 100 mg/ fiole, numéro de contrôle 225180; monographie de produit, Janssen Inc. (6 juin 2019)

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**PrREMSIMA<sup>MC</sup>**

**(infiximab pour injection)**

**Poudre pour solution, stérile et lyophilisée, 100 mg/fiole**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **REMSIMA<sup>MC</sup>** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **REMSIMA<sup>MC</sup>** sont disponibles.

**REMSIMA<sup>MC</sup>** est un médicament biologique biosimilaire du médicament biologique de référence REMICADE®. Un produit biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité avec un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

**Mises en garde et précautions importantes**

- Des infections graves, notamment la sepsie, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après avoir consommé des aliments contaminés par une bactérie appelée Listeria) et des infections opportunistes (par exemple, des infections généralisées causées par un champignon, un virus ou une bactérie) ont été signalées chez des patients, en particulier chez ceux de 65 ans et plus qui recevaient l'infiximab pour injection et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections. Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**, 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 habité ou visité une région où les infections appelées *histoplasmosse*, *coccidioïdomycose* ou *blastomycose* sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet sur 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 avez habité ou que vous avez visitée. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**, vous devez en avvertir votre médecin immédiatement.
- Avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**, 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 avez plus de risque d'être atteint de tuberculose. Dans ce cas, votre médecin vous fera

faire des tests pour dépister la présence de tuberculose et vous demandera peut-être de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**.

- Le traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie. Vous devez signaler à votre médecin tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou douleur), et ce, tout au long du traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion.
- Si vous devez subir une opération, vous devez mentionner au médecin que vous avez pris **REMSIMA<sup>MC</sup>**.
- 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 l'infliximab pour injection. Certains patients qui ont été traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab pour injection, ont été atteints d'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 atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Ce type de cancer entraîne souvent la mort. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments appelés *azathioprine* ou *6-mercaptopurine* en plus des anti-TNF. Si vous avez déjà un lymphome ou toute autre forme de cancer, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**, vous devez en informer votre médecin.

### Pourquoi utilise-t-on **REMSIMA<sup>MC</sup>**?

- **REMSIMA<sup>MC</sup>**, qui se prononce << in-flek-tra-h >>, est un médicament utilisé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (en association avec le méthotrexate) et de spondylarthrite ankylosante. Votre médecin a choisi de vous traiter par **REMSIMA<sup>MC</sup>** parce que vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou sévère.
- Votre médecin a choisi de traiter votre spondylarthrite ankylosante par **REMSIMA<sup>MC</sup>** parce que votre réponse aux autres traitements n'est pas satisfaisante ou parce que vous ne les tolérez pas.
- **REMSIMA<sup>MC</sup>** est aussi utilisé chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Votre médecin a choisi de traiter votre psoriasis en plaques par **REMSIMA<sup>MC</sup>** parce que votre maladie est encore évolutive malgré les autres traitements que vous avez reçus.
- **REMSIMA<sup>MC</sup>** est aussi utilisé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif. Votre médecin a choisi de traiter votre rhumatisme psoriasique par **REMSIMA<sup>MC</sup>** parce que votre maladie continue d'évoluer malgré les autres traitements que vous avez reçus.
- **REMSIMA<sup>MC</sup>** est aussi utilisé chez les adultes, les enfants et les adolescents atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Votre médecin a choisi de traiter votre maladie de Crohn ou votre colite ulcéreuse par **REMSIMA<sup>MC</sup>** parce que votre maladie continue d'évoluer malgré les autres traitements que vous avez reçus.

### Comment **REMSIMA<sup>MC</sup>** agit-il?

La recherche a montré que l'organisme des personnes atteintes de ces maladies produisait en trop grande quantité une substance appelée « facteur de nécrose tumorale alpha » (ou TNF $\alpha$ ). L'ingrédient actif d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est l'infliximab pour injection. **REMSIMA<sup>MC</sup>** est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui reconnaît d'autres protéines uniques avec lesquelles il se

lie. **REMSIMA<sup>MC</sup>** se lie au TNF $\alpha$  et le neutralise. L'infliximab est fabriqué à partir de protéines humaines et de protéines de souris.

**REMSIMA<sup>MC</sup>** est un médicament qui agit sur le système immunitaire. **REMSIMA<sup>MC</sup>** peut réduire la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections.

### **Quels sont les ingrédients d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**?**

Ingrédient médicamenteux : infliximab

Ingrédients non médicamenteux : phosphate de sodium dibasique dihydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80 et sucrose

**REMSIMA<sup>MC</sup>** ne renferme aucun agent de conservation.

### **Sous quelles formes se présente **REMSIMA<sup>MC</sup>**?**

Il est offert sous forme de concentré lyophilisé pour injection intraveineuse en fioles à usage unique emballées individuellement et contenant 100 mg d'infliximab.

### ****REMSIMA<sup>MC</sup>** ne doit pas être utilisé si :**

- vous avez une infection sévère, comme une septicémie (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave;
- vous êtes atteint(e) d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère;
- vous êtes allergique à l'infliximab ou à un autre ingrédient d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** (polysorbate 80, phosphate de sodium et sucrose) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique aux protéines de souris.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre **REMSIMA<sup>MC</sup>**. Informez-le de toutes vos maladies et de vos problèmes de santé, notamment dans les cas suivants :**

- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous présentez une insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**, 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 œdèmes des pieds), communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Autres problèmes cardiaques : Certains patients ont eu une crise cardiaque (ayant parfois entraîné la mort), un faible débit sanguin vers le cœur ou un rythme cardiaque anormal dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de l'infliximab pour injection. Les symptômes peuvent comprendre : gêne ou douleur à la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, transpiration, nausées, vomissements, martèlement ou palpitations dans la poitrine et/ou battements cardiaques rapides ou lents. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Réactions allergiques immédiates : Certains patients ayant reçu de l'infliximab pour injection ont eu des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au syndrome anaphylactique. Certaines réactions peuvent survenir pendant la perfusion ou peu de temps après. Ces réactions ont parfois été graves. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent urticaire, difficulté

à respirer, douleur thoracique et tension sanguine basse ou élevée. Votre médecin pourrait décider de mettre fin à votre traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** en présence de réactions sévères. Il peut également 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 **REMSIMA<sup>MC</sup>**. Les symptômes de ces réactions peuvent être des douleurs musculaires ou articulaires accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin.
- Maladies du système nerveux : Si vous avez une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques, une neuropathie, le syndrome de Guillain-Barré ou des manifestations épileptiques, si vous faites l'objet d'un diagnostic de névrite optique, ou si vous avez des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vue, vous devez en informer votre médecin. Certains patients traités par l'infliximab pour injection ont signalé une aggravation de la maladie du système nerveux dont ils sont atteints.
- Maladie auto-immune : Certains patients traités par l'infliximab pour injection ont signalé l'apparition de symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre médecin dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple une gêne prolongée ou des douleurs persistantes 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 **REMSIMA<sup>MC</sup>**.
- Lésions au foie : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités par l'infliximab pour injection. 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 des urines, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement). Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Photothérapie antérieure : Si vous avez déjà été traité par photothérapie (rayons ultraviolets ou lumière solaire associée à un médicament qui rend la peau sensible à la lumière) pour un psoriasis, informez-en votre médecin. Dans les essais cliniques, des cancers de la peau ont été observés plus fréquemment chez les personnes ayant déjà reçu une photothérapie.
- Problèmes sanguins : Dans certains cas, des patients traités par des agents anti-TNF pourraient présenter une diminution du nombre de cellules sanguines, y compris un nombre gravement bas de globules blancs. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante ou des infections, des saignements ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Accident vasculaire cérébral : Certains patients ont présenté un accident vasculaire cérébral dans les 24 heures environ suivant leur perfusion d'infliximab pour injection. Informez tout de suite votre médecin si vous avez des symptômes d'accident vasculaire cérébral pouvant inclure : engourdissement ou faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, notamment d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre, difficulté soudaine à voir d'un œil ou des deux yeux, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte de l'équilibre ou de la coordination ou mal de tête soudain et sévère.
- Hépatite B : Un traitement par des agents anti-TNF comme **REMSIMA<sup>MC</sup>** 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 influencer sa décision de commencer ou de poursuivre un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**. Votre médecin devrait faire une analyse sanguine pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**.
- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le médecin que vous

avez reçu **REMSIMA<sup>MC</sup>**. On ignore si des médicaments comme **REMSIMA<sup>MC</sup>** peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**. L'utilisation de vaccin « vivant » pourrait conduire à une infection causée par le vaccin « vivant » ou les bactéries contenues dans le vaccin (lorsque votre système immunitaire est affaibli). Il est recommandé que vos vaccins soient mis à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**.

- Agents infectieux thérapeutiques : Si vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer), veuillez en informer votre médecin.
- Grossesse, allaitement et capacité à avoir des enfants : Si vous recevez un traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>**, il faut éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière perfusion d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**. 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 **REMSIMA<sup>MC</sup>**. Si vous avez un enfant et que vous avez reçu **REMSIMA<sup>MC</sup>** pendant votre grossesse, il est important que vous en informiez le médecin et les autres professionnels de la santé de votre enfant pour qu'ils puissent décider du bon moment pour vacciner votre enfant, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose). Si vous avez reçu **REMSIMA<sup>MC</sup>** pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Il est important d'informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé de votre traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** avant toute vaccination de votre enfant. L'administration du vaccin BCG au cours des 6 mois après la naissance à l'enfant dont la mère a reçu **REMSIMA<sup>MC</sup>** pendant sa grossesse pourrait entraîner une infection chez le nouveau-né, avec des complications sévères, y compris le décès. Pour les autres types de vaccins, vous devez en parler à votre médecin. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement et pendant 6 mois après la dernière dose d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez ou non recevoir **REMSIMA<sup>MC</sup>**. Un nombre gravement bas de globules blancs a aussi été signalé chez des nourrissons nés de mères traitées par **REMSIMA<sup>MC</sup>** pendant leur grossesse. Si votre enfant a des fièvres ou des infections en continu, communiquez immédiatement avec le médecin de votre enfant. On ignore si **REMSIMA<sup>MC</sup>** peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard.

### **Autres mises en garde**

L'apparition d'une forme de cancer du sang appelé « lymphome » chez des patients traités par l'infliximab pour injection ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population en général. Les personnes qui sont traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde, une maladie de Crohn ou une spondylarthrite ankylosante, tout particulièrement celles dont la maladie est fortement 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. Certains de ces cancers ont entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui prennent des agents anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Certains patients traités par l'infliximab pour injection ont été atteints de certains types de cancer de la peau. Si vous remarquez des changements dans l'apparence de la peau ou l'apparition d'excroissances sur la peau pendant ou après le traitement, veuillez en informer votre médecin.

Un cancer du col de l'utérus est apparu chez certaines femmes traitées par l'infliximab pour injection pour une polyarthrite rhumatoïde. Chez les femmes sous **REMSIMA<sup>MC</sup>**, y compris celles âgées de plus de 60 ans, il pourrait être recommandé par leur médecin de continuer à effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus.

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 **REMSIMA<sup>MC</sup>**. Si vous êtes atteint d'une MPOC, vous devez consulter votre médecin pour savoir si **REMSIMA<sup>MC</sup>** vous convient.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec REMSIMA<sup>MC</sup> :**

- Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps qu'**REMSIMA<sup>MC</sup>**, y compris tout autre médicament utilisé pour traiter la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis. Les médicaments pouvant interagir avec **REMSIMA<sup>MC</sup>** comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent causer des effets secondaires. Aucune étude n'a porté expressément sur les interactions entre **REMSIMA<sup>MC</sup>** et les autres médicaments. Les patients qui ont participé aux études portant sur l'infliximab pour injection 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, avaient moins de risque de développer des réactions allergiques durant la perfusion.
- Assurez-vous en particulier d'informer votre médecin si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). **REMSIMA<sup>MC</sup>** ne devrait pas être pris en même temps que l'anakinra, l'abatacept.
- Si vous avez un enfant alors que vous utilisez **REMSIMA<sup>MC</sup>**, informez le médecin de votre enfant de votre traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

**Comment prendre REMSIMA<sup>MC</sup>?**

**REMSIMA<sup>MC</sup>** 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 souffrez 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. Pour la polyarthrite rhumatoïde, les 3 premières perfusions vous seront administrées sur une période d'environ 2 heures, puis votre médecin pourra décider d'administrer les prochaines perfusions 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 surveiller toute réaction au médicament.

Il se peut que votre médecin vous demande de prendre d'autres médicaments en même temps qu'**REMSIMA<sup>MC</sup>**.

### **Les lieux où vous recevrez votre perfusion**

Votre médecin décidera du lieu où vous recevrez votre perfusion. Le programme d'aide aux patients sous REMSIMA a été établi afin de faciliter l'administration d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**. Les cliniques du programme d'aide aux patients sous REMSIMA sont composées de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** et sont disponibles partout au Canada. Pour obtenir des renseignements sur le programme d'aide aux patients sous REMSIMA, veuillez composer le 1-844-466-6627.

**Avisez tous les médecins qui vous prodiguent des soins que vous prenez REMSIMA<sup>MC</sup>.**

### **Dose habituelle**

#### Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** 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. **REMSIMA<sup>MC</sup>** doit être administré avec du méthotrexate.

#### Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est de 5 mg/kg administrée par perfusion initiale, suivie de perfusions supplémentaires 2 et 6 semaines après l'administration de la première dose, puis une perfusion toutes les 6 à 8 semaines par la suite.

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

#### Adultes

Pour le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère, la dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Dans le cas des patients dont la réponse demeure insatisfaisante, on peut envisager d'augmenter la dose à 10 mg/kg au maximum. Votre médecin pourrait envisager de prescrire une analyse de sang (surveillance thérapeutique du médicament) pour déterminer la quantité d'infliximab présente dans votre circulation sanguine afin d'optimiser la dose d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**.

#### Enfants (9 ans et plus)

Chez les enfants atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou sévère, la dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines.



## Colite ulcéreuse

### Adultes

Si vous recevez **REMSIMA<sup>MC</sup>** comme traitement de la colite ulcéreuse, on vous administrera une première dose de 5 mg/kg, suivie d'une dose de 5 mg/kg 2 et 6 semaines après l'administration de la première dose. Vous recevrez ensuite une dose toutes les 8 semaines. Votre médecin évaluera votre réponse au traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** et modifiera votre dose au besoin. Votre médecin pourrait envisager de prescrire une analyse de sang (surveillance thérapeutique du médicament) pour déterminer la quantité d'infliximab présente dans votre circulation sanguine afin d'optimiser la dose d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**.

### Enfants (6 ans et plus)

Chez les enfants atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère, la dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

## Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires 2 et 6 semaines après l'administration de la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Si vous ne répondez pas adéquatement au traitement au bout de 24 semaines, aucune autre perfusion d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** ne vous sera donnée.

## Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** est de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg, 2 et 6 semaines après l'administration de la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Si vous ne répondez pas adéquatement au traitement au bout de 14 semaines, après les perfusions des semaines 0, 2 et 6, aucune autre perfusion d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** ne vous sera donnée.

## **Surdose**

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

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose oubliée**

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous pour recevoir votre dose d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**, prenez un autre rendez-vous le plus rapidement possible pour savoir à quel moment vous pourrez recevoir votre prochaine dose d'**REMSIMA<sup>MC</sup>**.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REMSIMA<sup>MC</sup>?**

Lorsque vous recevez **REMSIMA<sup>MC</sup>**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Certains patients ont dû arrêter leur traitement par **REMSIMA<sup>MC</sup>** en raison d'effets secondaires. Les raisons les plus courantes étaient l'essoufflement, les éruptions cutanées et les maux de tête.

Les autres effets secondaires courants non encore mentionnés dans ce feuillet comprennent 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. **REMSIMA<sup>MC</sup>** pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration d'**REMSIMA<sup>MC</sup>** pourrait entraîner des étourdissements.

Les enfants et les adolescents qui ont pris de l'infliximab pour injection au cours des études portant sur la colite ulcéreuse ont présenté des effets secondaires semblables à ceux observés chez les adultes atteints de la même maladie. Les effets secondaires les plus courants observés chez les enfants atteints de colite ulcéreuse comprenaient : toux et symptômes du rhume, y compris mal de gorge, douleur à l'estomac, fièvre, maux de tête et anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang). Parmi les patients qui ont pris **REMSIMA<sup>MC</sup>** pour le traitement de la colite ulcéreuse dans le cadre d'études cliniques, un plus grand nombre d'enfants que d'adultes ont eu des infections, notamment des infections de la vessie, des infections de la peau et des bronchites.

**REMSIMA<sup>MC</sup>** peut causer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Vous devez prévenir votre médecin dès que vous présentez une réaction indésirable, qu'elle ait été ou non mentionnée dans le présent feuillet.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENTS</b>			
Infections graves : symptômes de fièvre, grande fatigue, toux ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou apparition d'un abcès.		✓	
Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la perfusion d' <b>REMSIMA<sup>MC</sup></b> ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaison), de la difficulté à respirer, des douleurs à la poitrine et une augmentation ou une diminution de la pression sanguine. Certains symptômes peuvent aussi apparaître de 3 à 12 jours après la perfusion d' <b>REMSIMA<sup>MC</sup></b> , y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		✓	
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
Atteintes au foie : parmi les signes de problèmes de foie, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urines de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et fatigue sévère (épuisement).		✓	
Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous avez une 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		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
l'essoufflement et une enflure des chevilles ou des pieds.			
Problèmes sanguins: symptômes de fièvre qui persistent, formation de bleus ou saignements spontanés, grande pâleur.		✓	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (y compris la cécité), des convulsions, une faiblesse dans les bras ou les 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, y compris un cancer de la peau, ou si l'un de ces cancers apparaît pendant le traitement par <b>REMSIMA<sup>MC</sup></b> .		✓	
Lupus : parmi les symptômes possibles, on compte une sensation de gêne ou de la douleur dans la poitrine qui persistent, l'essoufflement, des douleurs aux articulations, ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'intensifie au soleil.		✓	
<b>RARES</b>			
Problèmes cutanés : éruptions cutanées, y compris des rougeurs, des démangeaisons, une desquamation de la peau (peau qui pèle) et la formation de cloques; petites boursouflures remplies de pus pouvant se propager sur le corps, parfois accompagnées de fièvre (pustulose exanthématique aiguë généralisée); éruption		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
cutanée rouge violacé accompagnée de démangeaisons et/ou lignes filiformes blanc grisâtre sur les muqueuses (réactions lichénoïdes).			
Problèmes pulmonaires : apparition de symptômes d'essoufflement ou aggravation de tels symptômes.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

**REMSIMA<sup>MC</sup>** 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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur REMSIMA<sup>MC</sup> :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site du fabricant ([www.celltrion.com](http://www.celltrion.com)), ou encore en composant le +82-32-850-5000.

Le présent feuillet a été rédigé par :  
Celltrion, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon (22014)  
Corée du Sud.

Importé et distribué par :  
Celltrion Healthcare Canada Ltd.  
121 King St. West,  
Suite #1010, Toronto,  
Ontario M5H 3T9,  
Canada

Dernière révision : 28 juin 2024

\* Marques de commerce utilisées sous licence.

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