

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrOMVYENCE™

Infliximab pour injection

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

Modulateur des réactions biologiques

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9
innovativemedicine.jnj.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
29 décembre 2020

Date de révision :
8 avril 2025

Numéro de contrôle : 295704

Marques de commerce utilisées sous licence.

© Johnson & Johnson et ses filiales 2025

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2025-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2025-04

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières	22
7.1.1 Femmes enceintes	22
7.1.2 Femmes qui allaitent	23
7.1.3 Enfants et adolescents	23
7.1.4 Personnes âgées	24
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1 Aperçu des effets indésirables	24

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	24
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	45
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	48
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	49
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	51
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	53
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	53
9.3	Interactions médicament-comportement	53
9.4	Interactions médicament-médicament	53
9.5	Interactions médicament-aliment	54
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	54
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	54
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	54
10.1	Mode d'action	54
10.2	Pharmacodynamie.....	55
10.3	Pharmacocinétique.....	56
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	58
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	59
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		60
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	60
14	ÉTUDES CLINIQUES	61
14.1	Études cliniques par indication.....	61
	Polyarthrite rhumatoïde	61
	Spondylarthrite ankylosante	68
	Rhumatisme psoriasique	75
	Maladie de Crohn active	81
	Maladie de Crohn avec fistulisation	88
	Maladie de Crohn active chez les patients pédiatriques	92
	Psoriasis en plaques	98
	Colite ulcéreuse.....	103
	Colite ulcéreuse chez les patients pédiatriques	114
15	MICROBIOLOGIE.....	115
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	116
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		119

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OMVYENCE™ (infliximab) est indiqué :

- en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active;
- pour la réduction des signes et des symptômes, et pour l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active 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 et de la cicatrisation de la muqueuse, et la réduction du recours à un traitement par corticostéroïdes chez les adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement par corticostéroïdes et/ou aminosalicylés. Omvyence™ 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 patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. corticostéroïdes et/ou aminosalicylés et/ou immunosuppresseurs). L'innocuité et l'efficacité d'Omvyence™ 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 et de la cicatrisation de la muqueuse, et la réduction ou l'abandon du recours à un traitement par corticostéroïdes chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui ont présenté 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 patients pédiatriques atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). L'innocuité et l'efficacité d'Omvyence™ 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 active 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 à élevée et candidats à un traitement systémique. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée, Omvyence™ ne doit être administré que lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée; pour

évaluer la gravité du psoriasis, le professionnel de la santé 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.

Omvyence™ ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé 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 profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (6 à 17 ans) : Omvyence™ est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard. Omvyence™ 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 patients pédiatriques atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). En général, les événements indésirables observés chez les patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient Omvyence™ étaient semblables à ceux observés 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 patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-mercaptopurine (6-MP), d'azathioprine (AZA) ou de méthotrexate (MTX).

Voir [1 INDICATIONS](#), [7.1.3 Enfants et adolescents](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

L'innocuité et l'efficacité d'Omvyence™ n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints de maladie de Crohn, de même que chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité d'Omvyence™ chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (65 ans et plus) : D'après les résultats des études cliniques, l'utilisation d'Omvyence™ 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 (essais ATTRACT) et les études sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée en matière d'efficacité ou d'innocuité d'Omvyence™ 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, l'incidence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par Omvyence™ que dans les groupes témoins par comparaison aux patients plus jeunes. La population des études cliniques portant sur l'utilisation d'Omvyence™ dans 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 de déterminer si leur réponse au traitement différerait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. L'incidence des infections étant en général plus élevée dans la population âgée, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Infections**).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients atteints d'infections graves telles que sepsis, abcès, tuberculose et infections opportunistes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Risque d'infections**).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire** et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Insuffisance cardiaque congestive**).
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab, à d'autres protéines murines ou à l'un des excipients d'Omyvence™. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'INFECTIONS

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

Avant d'instaurer un traitement par Omyvence™, il faut s'assurer que le patient n'est atteint d'aucune forme de tuberculose (y compris de 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 anciens 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. Il est bon de rappeler aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, notamment chez les patients gravement malades ou immunocompromis. En présence de tuberculose latente, le traitement de cette affection doit être instauré avant de commencer un traitement par Omyvence™ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Risque d'infections**).

Lymphome hépatosplénique à cellules T

Depuis la commercialisation d'Omyvence™, des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris

Omyvence™. 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 un traitement par un inhibiteur du TNF ou juste avant un tel traitement. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par Omyvence™ sont survenus chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou des jeunes adultes de sexe masculin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Cancérogenèse et mutagenèse**).

Affections malignes chez les patients pédiatriques

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 Omyvence™ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Cancérogenèse et mutagenèse**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La perfusion doit être administrée sur une période d'au moins 2 heures sauf dans les cas spécifiés dans la section [4.4 Administration](#).

Tous les patients qui reçoivent Omyvence™ 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Réactions liées à la perfusion**).

À la discrétion du professionnel de la santé en charge du traitement, le traitement par Omyvence™ peut être reporté si le patient doit faire l'objet d'une intervention chirurgicale programmée (voir le risque de complication postopératoire dans [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)) et ce, en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'infliximab.

Le réseau BioAdvance® a été établi afin de faciliter l'administration d'Omyvence™. Il offre un grand nombre de points de service au Canada. Le personnel du réseau BioAdvance® est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions d'Omyvence™. Pour obtenir des renseignements sur le réseau BioAdvance® et pour savoir où se trouve la clinique la plus près de chez vous, veuillez contacter le service de l'Information médicale de Janssen Inc., en composant le 1-800-567-3331.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Pour connaître la durée de perfusion intraveineuse recommandée pour chacune des indications décrites ci-dessous, voir [4.4 Administration](#).

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Omyvence™ est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse,

suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg, 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Omvyence™ doit être administré avec du méthotrexate. En cas de réponse incomplète, 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'Omvyence™ ont été associées à une proportion légèrement plus importante de patients présentant des événements indésirables (97 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines vs 100 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines), y compris des infections (84 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines vs 91 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines).

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée d'Omvyence™ 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'Omvyence™ chez les adultes et les patients pédiatriques (≥ 6 ans) atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active, 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 dose. En plus de l'évaluation clinique du professionnel de la santé, la mesure des creux sériques d'infliximab et des titres d'anticorps anti-infliximab doivent être pris en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

Maladie de Crohn

Adultes

La dose recommandée d'Omvyence™ dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active 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 est incomplète, 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 professionnel de la santé, la mesure des creux sériques d'infliximab et des titres d'anticorps anti-infliximab doivent être pris en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

La dose recommandée d'Omvyence™ 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. En de tels cas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par Omvyence™ chez ces patients. Chez les patients qui répondent au traitement dans un premier temps, puis qui cessent de le faire, une augmentation de la dose d'Omvyence™ à 10 mg/kg peut être envisagée. Dans l'essai clinique ACCENT II, parmi les patients qui ne répondaient plus au traitement par Omvyence™ avec une dose de 5 mg/kg, mais qui ont répondu de nouveau à la suite de l'augmentation de la dose à 10 mg/kg, la plupart l'ont fait après 1 dose de 10 mg/kg et tous ont répondu après 2 doses.

Patients pédiatriques

La dose recommandée d'Omyvence™ chez les patients pédiatriques (≥ 9 ans) atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active 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 on continue de leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par Omyvence™ chez ces patients.

Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée d'Omyvence™ 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. Omyvence™ peut être utilisé avec ou sans méthotrexate. Si un patient ne répond pas au traitement après 24 semaines, aucune autre perfusion d'Omyvence™ ne doit être administrée.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Omyvence™ 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'Omyvence™ ne doit être administrée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Omyvence™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance hépatique

Omyvence™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques**).

4.3 Reconstitution

Tableau 1 : Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration 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 à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP.	Entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion d'Omvyence™ dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution et sa dilution, sauf si la perfusion d'Omvyence™ est préparée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#), **Après reconstitution et dilution et Manipulation dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées**).

4.4 Administration

Utiliser une technique aseptique.

Les fioles d'Omvyence™ ne contiennent pas d'agents de conservation antibactériens. Par conséquent, après reconstitution, les fioles doivent être utilisées immédiatement; elles ne peuvent pas être reperforées ou conservées. Le diluant utilisé pour la reconstitution est de l'eau stérile pour préparations injectables (10 mL), USP. Une fois la solution reconstituée, la dose totale doit être de nouveau diluée à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP. La concentration de la solution à perfuser doit 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'Omvyence™ dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles d'Omvyence™ nécessaires. Chaque fiole d'Omvyence™ contient 100 mg d'inflximab. Calculer le volume total de solution Omvyence™ reconstituée nécessaire.
2. Reconstituer le contenu de chaque fiole d'Omvyence™ avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, en utilisant une seringue munie d'une aiguille de calibre 21 ou d'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 au 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 à 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 Omvyence™ 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'un flacon 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 Omvyence™ reconstituée nécessaire. Ajouter lentement le volume total de la solution Omvyence™ reconstituée au flacon ou au sac pour perfusion de 250 mL. Mélanger délicatement. Pour des volumes supérieurs à 250 mL, utiliser un sac pour perfusion plus volumineux (p. ex., 500 mL, 1 000 mL) ou utiliser plusieurs sacs pour perfusion de 250 mL afin que la concentration de la solution pour perfusion n'excède pas 4 mg/mL.
4. Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques, la perfusion 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 Omvyence™. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont bien toléré les 3 premières perfusions d'Omvyence™ administrées sur une période d'au moins 2 heures, le professionnel de la santé traitant peut, à sa discrétion, envisager l'administration des perfusions suivantes (même dose) sur une période d'au moins 1 heure (voir [14.1 Études cliniques par indication](#), **Polyarthrite rhumatoïde** et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Réactions liées à la perfusion**). L'innocuité des perfusions accélérées à des doses de plus de 6 mg/kg n'a pas été étudiée.

La durée recommandée d'administration de la perfusion est d'au moins 2 heures chez les patients pédiatriques et adultes atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. À la discrétion du professionnel de la santé traitant, les patients adultes atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui ont toléré au moins 3 perfusions consécutives d'Omvyence™ administrées sur une période de 2 heures peuvent être considérés pour recevoir des perfusions ultérieures à la dose de 5 mg/kg sur une période d'au moins 1 heure (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Réactions liées à la perfusion**). L'administration doit toujours se faire sur une période d'au moins 2 heures chez les patients recevant une dose de 10 mg/kg.

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

5. Les produits médicamenteux destinés à une administration parentérale doivent être examinés visuellement avant utilisation lorsque la solution et son contenant le permettent, afin de s'assurer qu'ils sont exempts de particules et que leur couleur n'a pas changé. 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'Omyvence™ avec d'autres agents n'a été réalisée. Omyvence™ ne doit donc pas être administré en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.

4.5 Dose oubliée

Il faut expliquer aux patients qu'en cas d'oubli d'un rendez-vous pour recevoir Omyvence™ ou d'un rendez-vous manqué, ils doivent prendre un autre rendez-vous dès que possible.

5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

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

Omyvence™ (infliximab) se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche stérile pour perfusion intraveineuse. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab, 500 mg de saccharose, 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 Omyvence™ (infliximab) pour injection intraveineuse est offert en fioles à usage unique emballées individuellement. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab.

Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Omvycence™ ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé 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 profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom du produit et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou inscrit) dans le dossier du patient.

Risque d'infections

Des cas graves d'infections d'origine bactérienne (y compris de sepsis 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 Omvyence™ (infliximab) ont été contractées alors que les patients recevaient un traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie, pouvait les prédisposer aux infections.

Omvycence™ ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection active d'importance clinique, y compris la tuberculose. La prudence est de mise lorsqu'on envisage de prescrire Omvyence™ 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 par Omvyence™ 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 Omvyence™ s'impose (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), Infections).

Des cas d'histoplasmose, de coccidioïdomycose, de blastomycose, de listériose, de pneumocystose et de tuberculose ont été signalés chez des patients recevant Omvyence™. 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 Omvyence™ avant d'instaurer ou de poursuivre celui-ci.

Infection fongique invasive

Lorsqu'une affection systémique grave survient chez des patients traités par Omvyence™, une infection fongique invasive, telle que : aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasmose, 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 dont l'infection est active. 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

professionnel de la santé spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives et doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique grave et des risques liés au traitement antifongique.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active sont survenus chez des patients sous Omvyence™ au cours ou après un traitement pour une tuberculose latente. Les patients traités par Omvyence™ doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de tuberculose active 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 latente 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 chez les patients qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose active. Avant l'instauration du traitement par Omvyence™, tous les patients doivent faire l'objet d'une anamnèse rigoureuse. Certains patients ayant déjà reçu un traitement contre la forme latente ou active de la tuberculose ont présenté une tuberculose active au cours du traitement par Omvyence™. On doit envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Omvyence™ chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose active 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 professionnel de la santé 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'histoplasmose, la légionellose, la listériose, la pneumocystose et la tuberculose, ont été signalées lors de traitements par des inhibiteurs du TNF, y compris Omvyence™. La forme disséminée était plus fréquente que la forme localisée de la maladie.

Administration concomitante d'un inhibiteur du TNF α 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 α , 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 événements indésirables observés lors de l'administration concomitante d'éta nercept et d'anakinra, des toxicités similaires pourraient résulter de l'administration concomitante d'anakinra et d'autres agents anti-TNF α . Par conséquent, l'administration concomitante d'Omvyence™ et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'Omvyence™ 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 événements indésirables observés lors de l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept, l'administration concomitante d'Omyvence™ 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'Omyvence™ et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'Omyvence™. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Omyvence™ 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

Affections malignes chez les patients pédiatriques

Des affections malignes, parfois fatales, ont été signalées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes recevant un traitement par des agents anti-TNF (instauration du traitement avant ou à l'âge de 18 ans), y compris Omyvence™. 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 (intervalle de 1 à 84 mois) suivant l'administration de la première dose du traitement par inhibiteurs du TNF. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation du produit et proviennent de diverses sources, y compris de registres et de rapports de pharmacovigilance postcommercialisation signalés de façon spontanée.

Lymphome

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

Lymphome hépatosplénique à cellules T

Après commercialisation, des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été rapportés

chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris Omvyence™. 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 simultanément ou juste avant un inhibiteur du TNF. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par Omvyence™ sont survenus chez des patients atteints de 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 maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui prenaient de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, mais qui n'étaient pas traités par Omvyence™. Avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par Omvyence™ 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 liés au traitement concomitant. Le lien de causalité entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement par Omvyence™ demeure incertain.

Leucémie

Après commercialisation, des cas de leucémie aiguë et chronique ont été signalés avec l'utilisation d'un inhibiteur du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications. Même en l'absence de traitement par des 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 contrôlé d'essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, y compris Omvyence™, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes (à l'exception du lymphome et d'un cancer de la peau autre que le mélanome) chez les patients recevant ces anti-TNF que chez les sujets témoins (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs**). Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par Omvyence™ 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 d'Omvyence™ chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, on a observé un plus grand nombre d'affections malignes chez les patients sous Omvyence™ 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 en 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 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 Omvyence™, 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 Omvyence™ (voir [8.5 Effets indésirables observés après la 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 détecter tout cancer de la peau autre que le mélanome, notamment les patients ayant fait l'objet d'un traitement prolongé par photothérapie. Au cours de la phase d'entretien des essais cliniques sur Omvyence™, les cas de cancer de la peau autre que le mélanome étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités par photothérapie (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs**).

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérigène de l'infliximab. 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 déficientes en TNF α 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 à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Omvyence™ doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I ou II de la NYHA). L'état des patients doit être étroitement surveillé, et le traitement par Omvyence™ ne doit pas être poursuivi en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation de tels symptômes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Insuffisance cardiaque congestive**). Les résultats d'une étude randomisée évaluant l'utilisation d'Omvyence™ chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (de classe III ou IV selon la NYHA) semblaient indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients qui recevaient un traitement par Omvyence™ à la dose de 10 mg/kg et un taux plus élevé d'événements indésirables cardiovasculaires chez les patients qui recevaient un traitement par Omvyence™ aux doses de 5 et de 10 mg/kg.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Omvyence™ pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements pourraient survenir à la suite de l'administration d'Omvyence™.

Système sanguin et lymphatique

Des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombocytopénie ont été signalés chez des patients recevant un traitement par des inhibiteurs du TNF, y compris Omvyence™. On doit faire preuve de prudence quand des patients sous Omvyence™ présentent une cytopénie significative ou ont des antécédents de cytopénies significatives. 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, saignement, pâleur). Si des anomalies hématologiques significatives sont confirmées, l'arrêt du traitement par Omvyence™ doit être envisagé.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Depuis la commercialisation d'Omvyence™, on a observé des cas de jaunisse et d'hépatites non infectieuses dont certaines 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 événements et l'utilisation d'Omvyence™. 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 ou d'une hausse des taux d'ALT correspondant à au moins 5 fois la limite supérieure normale, le traitement par Omvyence™ doit être immédiatement cessé 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 d'une hépatite B chez certains patients traités par Omvyence™ qui étaient des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (c.-à-d. 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 Omvyence™. Chez les patients séropositifs pour l'antigène de surface du VHB, la consultation d'un professionnel de la santé 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 Omvyence™ et surveillés de près pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement.

Système immunitaire

Afin de réduire au minimum l'incidence de réactions d'hypersensibilité, y compris les réactions liées à la perfusion et les réactions évoquant la maladie sérique, Omvyence™ doit être administré comme traitement d'entretien régulier après un traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Réactions d'hypersensibilité

L'utilisation d'Omvyence™ 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, l'œdème pharyngé et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab ou au cours des 2 heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des réactions évoquant la maladie sérique ont été observées 3 à 12 jours après la perfusion chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de polyarthrite rhumatoïde qui avaient repris un traitement par Omvyence™ 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 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 d'Omyvence™ sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Le traitement par Omyvence™ doit être cessé en présence d'une réaction grave. 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Réactions liées à la perfusion**).

Au cours des essais cliniques, Omyvence™ 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité retardées/Réactions consécutives à la réadministration d'Omyvence™**).

Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'Omyvence™ :

Dans un essai 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'Omyvence™ 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 comparativement à 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 suivi 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 Omyvence™ avec une phase de réinduction (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Réactions liées à la perfusion, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'Omyvence™**).

Le réseau BioAdvance® a été établi afin de faciliter l'administration d'Omyvence™. Il offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du réseau BioAdvance® est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions d'Omyvence™. Pour obtenir des renseignements sur le réseau BioAdvance® et pour savoir où se trouve la clinique la plus près, contacter le service de l'Information médicale de Janssen Inc., en composant le 1-800-567-3331.

Auto-immunité

Le traitement par Omyvence™ 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 Omyvence™, ce traitement doit être cessé (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique**).

Immunogénicité

Le traitement par Omyvence™ peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire**). 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 Omvyence™ en monothérapie et chez 1 % de ceux qui recevaient Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 anti-infliximab, 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Réactions liées à la perfusion](#)). Le développement d'anticorps était plus faible chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de 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'Omvyence™ en association avec du MTX (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile](#)).

À la suite de perfusions répétées d'Omvyence™, 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), Omvyence™ 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 recevant 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 élevé) 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 comme 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 sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2), au cours de laquelle les patients recevaient une dose de 5 mg/kg 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 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.

Vaccinations

Avant d'instaurer un traitement par Omvyence™ chez un patient, il est recommandé, dans la

mesure du possible, de mettre à jour tous ses vaccins selon le 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 même temps qu'Omvyence™.

Exposition du nourrisson in utero

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. Il est recommandé d'attendre douze mois après la naissance avant l'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés *in utero* à l'infliximab. L'administration d'un vaccin vivant à des nourrissons de moins de 12 mois peut être envisagée si l'exposition à l'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse ou si les concentrations sériques d'infliximab chez ces nourrissons sont indétectables, ou s'il existe un bénéfice clinique évident pour le nourrisson (voir [7.1.1. Femmes enceintes](#)).

Exposition du nourrisson par le lait maternel

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab n'est pas recommandée, à moins que les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson soient indétectables (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

Agents infectieux thérapeutiques

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 même temps qu'Omvyence™.

Vaccins non vivants

Dans un sous-groupe de patients de l'étude clinique ASPIRE, une proportion similaire de patients dans chaque groupe de traitement a doublé ses titres à la suite de l'inoculation d'un vaccin polyvalent antipneumococcique, ce qui indique qu'Omvyence™ n'a pas entravé la réponse immunitaire humorale indépendante des lymphocytes T.

Système nerveux

L'infliximab, tout comme d'autres inhibiteurs du TNF, a été associé à des crises convulsives 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 Omvyence™ chez des patients atteints de tels troubles neurologiques et doivent cesser le traitement si ces troubles se manifestent.

Les professionnels de la santé doivent informer les patients de l'existence d'une notice d'emballage avec des renseignements sur le médicament pour le 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 Omvyence™ chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale, 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 Omvyence™ doit être étroitement surveillé afin de détecter la présence d'infections, et des mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate pour ne pas devenir enceintes et continuer cette contraception pendant au moins six mois après le dernier traitement par Omvyence™.

On ignore si Omvyence™ peut altérer la capacité de reproduction.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études observationnelles disponibles menées auprès de femmes enceintes exposées à Omvyence™ n'ont montré aucune hausse du risque de malformations majeures chez les nouveau-nés vivants comparativement aux femmes exposées à des agents non biologiques. Toutefois, les résultats relatifs aux autres issues de la grossesse n'étaient pas uniformes dans toutes les études. Dans le cadre d'une étude menée dans un registre nord-américain de maladies inflammatoires de l'intestin durant la grossesse, l'exposition à Omvyence™ n'était pas liée à un taux accru de fausses-couches/mortinatalités, de nouveau-nés de faible poids à la naissance ou de petite taille pour l'âge gestationnel, ou d'infections chez le nourrisson au cours de la première année de vie comparativement à l'exposition à des agents non biologiques. Dans le cadre d'une autre étude menée en Europe du Nord auprès de patientes atteintes ou non de maladies inflammatoires de l'intestin, l'exposition à Omvyence™ en association avec des immunosuppresseurs (principalement des corticostéroïdes à action systémique et l'azathioprine), mais pas à Omvyence™ en monothérapie, a été associée à un taux accru de naissances prématurées, de nouveau-nés de petite taille pour l'âge gestationnel, de nouveau-nés de faible poids à la naissance et d'hospitalisations de nourrissons pour cause d'infection comparativement au traitement non biologique à action systémique. Les deux études comportent des facteurs de confusion (p. ex l'administration concomitante d'autres médicaments ou traitements n'était pas contrôlée et la gravité de la maladie n'était pas évaluée).

Comme l'infliximab n'interagit pas de façon croisée avec le TNF α des espèces autres que les êtres humains et les chimpanzés, aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec Omvyence™. On n'a noté aucun signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénéicité 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 α

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.

Comme tout autre IgG, l'infliximab traverse la barrière placentaire. L'infliximab a été retrouvé dans le sérum des nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. On ignore la signification clinique de faibles concentrations sériques d'infliximab sur l'état immunitaire chez les nourrissons. À la suite de l'exposition *in utero* à l'infliximab, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infection, y compris des infections disséminées pouvant se révéler mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire**).

7.1.2 Femmes qui allaitent

De faibles concentrations d'Omyvence™ ont été détectées dans le lait maternel et dans le sérum du nourrisson allaité. Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez le nourrisson allaité soit faible, car l'infliximab est principalement dégradé dans le tube digestif, l'administration de vaccins vivants à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab n'est pas recommandée sauf si les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables. Selon des données limitées tirées d'articles publiés, le taux d'infection des nourrissons exposés à l'infliximab par le lait maternel n'a pas augmenté et les nourrissons se sont développés normalement. L'utilisation d'Omyvence™ pendant l'allaitement doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour la santé du nourrisson.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) : Omyvence™ est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les patients pédiatriques atteints de maladie Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard. Omyvence™ 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 patients pédiatriques atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs). En général, les événements indésirables observés chez les patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient Omyvence™ étaient semblables à ceux observés 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 [1.1 Pédiatrie](#); [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#), **Maladie de Crohn et Colite ulcéreuse**; [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#). Pour de plus amples renseignements concernant le traitement des patients pédiatriques, voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire** et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints de maladie de Crohn, de même que chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ chez les

patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (essais ATTRACT) et les études sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée en matière d'efficacité ou d'innocuité d'Omyvence™ 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, l'incidence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par Omyvence™ que dans les groupes témoins. La durée moyenne du traitement par Omyvence™ chez ces patients (154 sujets) était d'environ 50 semaines. La population des études cliniques portant sur l'utilisation d'Omyvence™ 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 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 chez la population âgée en général. De plus, l'incidence des infections graves chez les sujets de 65 ans et plus traités par Omyvence™ 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Infections**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 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 événements hépatobiliaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)), les troubles de démyélinisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)) et les lymphomes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)). Les événements indésirables ont été signalés 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 événements indésirables entre les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient la dose de 5 mg/kg et ceux qui recevaient 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées 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 aux taux observés dans le cadre des

études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Description des sources de données

Les données décrites dans ce document rendent compte de l'utilisation d'Omyvence™ chez 5 561 patients au cours d'études adéquatement menées et rigoureusement contrôlées. L'infliximab a été étudié principalement dans le cadre d'essais contrôlés par 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 maladie de Crohn (1 566 patients exposés, dont 1 427 adultes et 139 patients pédiatriques), de colite ulcéreuse (544 patients exposés, dont 484 adultes et 60 enfants), de psoriasis en plaques (1 373 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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) pour obtenir une description des études menées pour chaque indication.

Fréquence relative des effets indésirables du médicament

Les événements indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des patients adultes qui recevaient Omyvence™ 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 énumérés au [Tableau 3](#). Par ailleurs, ceux qui se sont produits chez au moins 5 % des patients pédiatriques qui recevaient Omyvence™ comme traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse sont présentés au [Tableau 4](#). Les événements indésirables qui se sont produits chez 1 à moins de 5 % des patients adultes sous Omyvence™ sont énumérés au [Tableau 5](#). Les événements indésirables qui sont survenus chez 1 % à moins de 5 % des patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et traités par Omyvence™ sont présentés au [Tableau 6](#). Quant aux événements indésirables survenus lors d'un essai sur la polyarthrite rhumatoïde juvénile, ils sont présentés à la section [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile](#). En général, la fréquence et le type d'événements indésirables observés chez les patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient Omyvence™ étaient semblables à ceux observés 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 [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants, Maladie de Crohn](#) et [Colite ulcéreuse](#).

Tableau 3 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence ≥ 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l'OMS par classe de système-organe; patients traités âgés de 18 ans ou plus

	Études sur la PR*		Études sur la MC*		Études sur la SA*		Études sur la CU*		Études sur le psoriasis		Études sur le RP*	
	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX
Patients traités âgés de 18 ans ou plus ^{a,b}	427	1 304	217	1 427	76	275	248	493	334	1 373	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 événement indésirable	353 (82,7 %)	1198 (91,9 %)	179 (82,5 %)	1 297 (90,9 %)	57 (75,0 %)	268 (97,5 %)	199 (80,2 %)	425 (86,2 %)	210 (62,9 %)	1 209 (88,1 %)	66 (67,3 %)	162 (84,8 %)
Terminologie préconisée par classe de système-organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
IVRS	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 %
Douleur abdominale	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 phanères												
Éruptions cutanées	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 du système 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 %

	Études sur la PR*		Études sur la MC*		Études sur la SA*		Études sur la CU*		Études sur le psoriasis		Études sur le RP*	
	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX
Troubles du mécanisme de défense												
Fièvre	4 %	7 %	11 %	11 %	0 %	8 %	9 %	10 %	1 %	4 %	1 %	2 %
<p>^a 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 (RP) : C0168T50.</p> <p>^b Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.</p> <p>CU = colite ulcéreuse; IFX = infliximab; IVRS = infections des voies respiratoires supérieures; MC = maladie de Crohn; PBO = placebo; PR = polyarthrite rhumatoïde; RP = rhumatisme psoriasique; SA = spondylarthrite ankylosante</p>												

Tableau 4 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence ≥ 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l’OMS par classe de système-organe; patients traités âgés de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
Patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ^c	0	139	0	60
Durée moyenne du suivi (semaines)	S.O.	44,1	S.O.	38,0
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	0 (S.O.)	125 (89,9 %)	0 (S.O.)	57 (95,0 %)
Terminologie préconisée par classe de système-organe				
Troubles de l'appareil digestif				
Colite ulcéreuse	S.O.	0 %	S.O.	47 %
Douleur abdominale	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 phanères				
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 du système nerveux central et périphérique				
Céphalées	S.O.	31 %	S.O.	13 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	S.O.	9 %	S.O.	2 %
Troubles des érythrocytes				
Anémie	S.O.	9 %	S.O.	10 %

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
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 %
^a Les études sur la MC comprennent les études C0168T23 et C0168T47 (jusqu'à la semaine 54), ainsi que l'étude C0168T55. ^b L'étude sur la CU est l'étude C0168T72. ^c Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier. CU = colite ulcéreuse; MC = maladie de Crohn; S.O. = sans objet				
RE500:[S_AE_86_2_A], 24SEP2010 15:34				

Tableau 5 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence ≥ 1 à moins de 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l’OMS par classe de système-organe; patients traités âgés de 18 ans et plus

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX
Patients traités âgés de 18 ans ou plus ^{a,b}	427	1 304	217	1 427	76	275	248	493	334	1 373	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 événement indésirable	353 (82,7 %)	1 198 (91,9 %)	179 (82,5 %)	1 297 (90,9 %)	57 (75,0 %)	268 (97,5 %)	199 (80,2 %)	425 (86,2 %)	210 (62,9 %)	1 209 (88,1 %)	66 (67,3 %)	162 (84,8 %)
Terminologie préconisée par l’OMS par classe de système-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												
Gastroentérite	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 %
Flatulences	1 %	2 %	3 %	6 %	0 %	1 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %
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 phanères												
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 %
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 %

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX
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 du système 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 %
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 %

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX
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 %
Herpès zoster	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												
Augmentation du taux d'ALT	4 %	5 %	1 %	3 %	5 %	12 %	1 %	1 %	1 %	4 %	1 %	8 %
Augmentation du taux d'AST	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	9 %	0 %	1 %	1 %	3 %	2 %	5 %
Hausse du taux d'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												
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 %
Lymphoadéno-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 %

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX	PBO	IFX
Troubles des érythrocytes												
Anémie	4 %	4 %	4 %	4 %	1 %	4 %	10 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques												
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 %
<p>^a 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.</p> <p>^b Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.</p> <p>CU = colite ulcéreuse; IFX = infliximab; MC = maladie de Crohn; PBO = placebo; PR = polyarthrite rhumatoïde; RP = rhumatisme psoriasique; SA = spondylarthrite ankylosante</p>												

Tableau 6 : Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence ≥ 1 % et < 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS par classe de système-organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Étude sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
Patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ^c	0	139	0	60
Durée moyenne du suivi (semaines)	S.O.	44,1	S.O.	38,0
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	0 (S.O.)	125 (89,9 %)	0 (S.O.)	57 (95,0 %)
Terminologie préconisée par classe de système-organe				
Troubles de l'appareil digestif				
Stomatite ulcérate	S.O.	2 %	S.O.	5 %
Diarrhées sanguinolentes	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 %
Flatulences	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Gastro-entérite	S.O.	5 %	S.O.	0 %
Hémorragies rectales	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 des voies respiratoires	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 %

	Études sur la MC ^a		Étude sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
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 pseudo-grippaux	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Moniliase	S.O.	4 %	S.O.	3 %
Herpès simplex	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Herpès zoster (zona)	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Infection bactérienne	S.O.	5 %	S.O.	2 %
Infection virale	S.O.	6 %	S.O.	2 %
Abcès	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 phanères				
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 %
Ongle incarné	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 %
Verrue	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 (de 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 %

	Études sur la MC ^a		Étude sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
Troubles du système 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 %
Migraines	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 %
Développement osseux anormal	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Enflure des articulations	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Entorses	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Fractures osseuses	S.O.	6 %	S.O.	0 %
Myalgie	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Troubles des érythrocytes				
Déficit en fer attribuable à l'anémie	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 %
Pensées anormales	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				
Infection urinaires	S.O.	1 %	S.O.	8 %
Dysurie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires				
Hausse du taux d'enzymes hépatiques	S.O.	2 %	S.O.	3 %
Anomalies de la fonction hépatique	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Augmentation du taux d'AST	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Augmentation du 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 %
Lymphoadénopathie	S.O.	1 %	S.O.	0 %

	Études sur la MC ^a		Étude sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
Monocytose	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles des yeux et de la vision				
Conjonctivite	S.O.	4 %	S.O.	3 %
Douleur aux yeux	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Déshydratation	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Perte pondérale	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				
Titrage positif d'anticorps antinucléaires	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 des plaquettes, saignements et problèmes de coagulation				
Thrombocytémie	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Thrombocytopénie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques				
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 la fonction reproductive				
Dysménorrhée	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Kyste de l'ovaire	S.O.	1 %	S.O.	0 %
<p>^a Les études sur la MC comprennent les études C0168T23 et C0168T47 (jusqu'à la semaine 54), ainsi que l'étude C0168T55.</p> <p>^b L'étude sur la CU est l'étude C0168T72.</p> <p>^c Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.</p> <p>CU = colite ulcéreuse; MC = maladie de Crohn; S.O. = sans objet</p>				

RE500:[S_AE_86_2_B]. 24SEP2010 15:34

Réactions liées à la perfusion

Réactions aiguës liées à la perfusion

Dans les essais cliniques, une réaction liée à la perfusion était définie comme tout événement survenant pendant la perfusion ou durant l'heure qui suivait la perfusion. Dans les études cliniques de phase III, 18 % des patients traités par Omvyence™ ont présenté une réaction à la perfusion contre 5 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités par infliximab qui ont présenté une réaction liée à la perfusion pendant la période d'induction, 27 % ont présenté de nouveau une réaction à la perfusion pendant la période d'entretien. Parmi les patients qui n'ont pas présenté de réaction liée à la perfusion pendant la période d'induction, 9 % ont présenté une réaction liée à la perfusion pendant la période d'entretien. Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement par Omvyence™ 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 d'Omvyence™ 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'Omvyence™ administrées après la première perfusion n'ont pas été associées à une incidence 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 Omvyence™ et chez 7 % des patients du groupe placebo. Des 1 376 perfusions d'Omvyence™ 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 Omvyence™ et chez 5 % des patients du groupe placebo. Des 8 366 perfusions d'Omvyence™ 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 Omvyence™ et chez 9 % des patients du groupe placebo. Des 4 257 perfusions d'Omvyence™ administrées, 2 % ont provoqué une réaction liée à la perfusion.

Dans une étude clinique à laquelle ont participé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce (étude ASPIRE), 66 % de l'ensemble des patients traités (soit 686 patients sur 1 040) 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 [14.1 Études cliniques par indication, 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 infliximab. À la semaine 54, ce taux avait augmenté et était plus élevé dans le groupe combiné recevant de l'infliximab 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 que dans le groupe recevant une dose de 5 mg/kg d'infliximab (16,1 % vs 10,7 %).

Dans une étude clinique réalisée auprès de patients atteints de maladie de Crohn (étude SONIC), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 17 % des patients qui recevaient Omvyence™ en monothérapie, chez 5 % des patients qui recevaient Omvyence™ en association avec de l'azathioprine (AZA) et chez 6 % des patients recevant de l'AZA en monothérapie. Un patient recevant Omvyence™ 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire** et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de réactions anaphylactoïdes y compris d'œdème laryngé ou pharyngé, de bronchospasme grave, et des cas de crises convulsives ont été associés à l'administration d'un traitement par Omvyence™ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système nerveux**). Des cas de perte de vision transitoire survenus pendant la perfusion par Omvyence™ ou dans les deux heures qui ont suivi ont été signalés. Des cas d'accidents vasculaires cérébraux, d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde (parfois fatals) et d'arythmie survenant dans les 24 heures suivant l'initiation de la perfusion ont aussi été signalés.

Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'Omvyence™

Dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis, la réadministration d'Omvyence™ 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 ou grave visant à évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien à long terme par rapport à un nouveau traitement avec un cycle d'induction d'Omvyence™, 4 % (8/219) des patients du groupe traitement intermittent ont présenté des réactions graves liées à la perfusion, comparativement à moins de 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'Omvyence™ 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 symptômes suivants : dyspnée, urticaire, œdème facial et hypotension. Dans tous les cas, le traitement par Omvyence™ a été arrêté et/ou un autre traitement a été instauré, permettant la résolution complète des signes et symptômes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire**).

Réactions d'hypersensibilité retardées/Réactions consécutives à la réadministration d'Omyvence™

Dans une étude clinique réunissant 41 patients atteints de la maladie de Crohn, 37 patients ont été traités de nouveau par infliximab après une période sans traitement de 2 à 4 années. Parmi ces 37 patients, 10 ont présenté des événements indésirables 3 à 12 jours après la perfusion; 6 de ces événements ont été considérés comme graves. Les signes et les symptômes de tels événements 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 événements indésirables n'avaient pas présenté d'événements indésirables liés à la perfusion lors du premier traitement par infliximab. Parmi ces patients, 9 des 23 (39 %) qui recevaient la présentation liquide (qui n'est plus en utilisation) et 1 des 14 (7 %) qui recevaient la présentation lyophilisée ont présenté des événements indésirables. Les données cliniques ne permettent pas de déterminer si la survenue de ces réactions était causée par les différences de présentation. Dans tous les cas, les signes et les symptômes de la réaction ont diminué substantiellement ou ont disparu avec un traitement. Nous n'avons pas de données suffisantes sur l'incidence de tels événements après une période sans traitement de 1 à 2 ans. Ces événements n'avaient été observés 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 (15/1 373) 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 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Systeme immunitaire**).

Infections

Dans les études cliniques sur Omyvence™, principalement dans les études portant sur la PR et la MC, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant Omyvence™ (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 ATTRACT¹, des infections traitées ont été signalées chez 60 % des patients recevant Omyvence™ comme traitement de la PR (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'Omyvence™. Dans l'étude ASPIRE², des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant Omyvence™ comme traitement de la PR (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 PR touchaient les voies respiratoires (entre autres, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, pharyngite et bronchite) et l'appareil urinaire. Les résultats de l'étude ATTRACT et des études ACCENT I³ et ACCENT II⁴ n'indiquent pas que l'utilisation d'Omyvence™ comporte un

¹ ATTRACT (the Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy)

² ASPIRE (the Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset)

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

⁴ ACCENT II (the Anti-TNF Trial in Long-term Treatment of Fistulising Crohn's Disease)

plus grand risque d'infection grave ou de sepsis comparativement au placebo. Cependant, dans l'étude ATTRACT, l'incidence combinée des événements graves que sont la pneumonie et la pneumonie lobaire était plus élevée chez les patients qui recevaient de l'infliximab 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 recevaient de l'infliximab 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 et du MTX que chez les patients traités par le MTX seulement, en particulier s'ils avaient reçu une dose initiale d'Omyvence™ 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 Omyvence™, les infections graves comprenaient la pneumonie, la cellulite, les abcès et le sepsis. 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'un sepsis. 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 II⁵, 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 infliximab, ce qui pourrait indiquer une réactivation des foyers dormants (voir [7 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'Omyvence™. Lors de l'étude ACCENT II, on n'a noté aucune différence entre le groupe traité par Omyvence™ 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 [14.1 Études cliniques par indication](#), **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 Omyvence™ 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 EXPRESS⁶, un patient est décédé des suites d'un sepsis. Durant l'étude IMPACT 2⁷ sur le rhumatisme psoriasique, 1,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 42,8 semaines) traités par Omyvence™ 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 Omyvence™ menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse (ACT 1 et ACT 2⁸), 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 Omyvence™, 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

⁵ EXPRESS II (Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a Remicade® Efficacy and Safety Study)

⁶ EXPRESS (European infliximab for Psoriasis (Remicade®) Efficacy and Safety Study)

⁷ IMPACT 2 (Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial)

⁸ ACT 1 et ACT 2 (the Anti-TNF Trials in moderately to severely active ulcerative colitis)

rapporté entre autres un cas de tuberculose et un cas d'histoplasmosse mortelle.

Des cas d'infections causées par divers agents pathogènes, dont des virus, des bactéries, des champignons et des protozoaires, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Des infections touchant tous les systèmes d'organe ont été rapportées chez les patients recevant Omvyence™ en monothérapie ou en même temps que des immunosuppresseurs.

Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique

Dans les essais cliniques (principalement dans les essais portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn), environ 55 % des 1 598 patients traités par l'infliximab 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 2 116 patients traités par l'infliximab, mais ces anticorps ne sont apparus chez aucun des 422 patients recevant le placebo. Les cas de lupus et de syndrome pseudolupique sont cependant demeurés rares.

À la semaine 102 de l'étude ATTRACT sur la polyarthrite rhumatoïde, 62 % des patients traités par Omvyence™ étaient devenus porteurs d'AAN, soit 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 Omvyence™ étaient devenus porteurs d'AAN, soit 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 Omvyence™, mais de tels anticorps ne sont apparus chez aucun des patients recevant le placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique d'Omvyence™ et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Parmi les patients atteints de maladie de Crohn traités par Omvyence™ et chez lesquels on a recherché la présence d'AAN, 40 % avaient développé des AAN 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 Omvyence™. Ce phénomène n'était pas lié à la dose ou à la durée du traitement par Omvyence™. 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 maladie de Crohn étaient environ deux fois plus susceptibles de devenir porteurs d'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 Omvyence™ avaient développé des AAN contre 2 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 16 % des patients traités par Omvyence™, 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 Omvyence™ avaient développé des AAN contre 8 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 27 % des patients traités par Omvyence™, 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 d'Omvyence™ 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 Omvyence™ avaient développé des AAN contre 11 % des patients du groupe

placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 12 % des patients traités par Omvyence™, 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 Omvyence™ avaient développé des AAN contre 1 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 30 % des patients traités par Omvyence™, 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 étaient atteints de la maladie de Crohn, 8 étaient atteints de psoriasis en plaques (dont 7 [0,5 %] étaient traités par l'infliximab et 1 [0,3 %] recevait 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 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 manifesté d'atteinte rénale. Aucun cas de syndrome pseudolupique n'a été signalé au cours des études sur le rhumatisme psoriasique. Le syndrome pseudolupique noté chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde et chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante était toujours présent à la fin de l'étude. Un patient atteint de la maladie de Crohn a fait une réaction pseudolupique au cours de la période de suivi, celle-ci ayant parfois duré jusqu'à 3 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire**).

Événements hépatobiliaires

Depuis la commercialisation d'Omvyence™, on a observé des cas de jaunisse et d'hépatite dont certaines avec des caractéristiques d'hépatite auto-immune (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonction 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 sous Omvyence™, sans que l'état de ces derniers ait évolué vers une atteinte hépatique grave. Des hausses des taux de transaminases ont été observées (plus fréquemment dans le cas du taux d'ALT que dans celui de l'AST) chez un plus grand pourcentage de patients traités par Omvyence™ 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'atténaient ou se résorbaient complètement avec la poursuite ou l'arrêt du traitement par Omvyence™ ou bien 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. Le taux d'affections malignes observé dans les essais cliniques sur Omvyence™ ne peut être comparé à celui observé 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 Omvyence™ à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui développent une affection maligne sous Omvyence™.

Dans le volet contrôlé 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 contrôlé et ouvert des essais cliniques sur Omvyence™, 5 patients sur les 5 780 traités par Omvyence™ 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 1 600 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 chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de 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 maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie très active et/ou qui font l'objet d'une exposition chronique à des agents immunosuppresseurs, pourraient avoir un risque plus important de développer 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 contrôlé des essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, dont Omvyence™, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé des essais cliniques sur Omvyence™ chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active, on a diagnostiqué une affection maligne autre qu'un lymphome chez 14 des 4 019 patients traités par Omvyence™ et chez 1 patient sur les 1 597 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,52 cas par tranche de 100 années-patients chez les patients traités par Omvyence™ 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 Omvyence™ et de 0,4 année pour les sujets 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 Omvyence™ était semblable à celui escompté dans la population en général, tandis qu'il était plus bas que celui escompté chez les sujets témoins.

Sur les 345 patients traités par Omvyence™ dans le cadre des essais portant sur la spondylarthrite ankylosante, 3 patients ont développé des affections malignes (1 patient a présenté un carcinome malpighien et un carcinome basocellulaire, 1 autre un carcinome pulmonaire et 1 autre un cancer du sein). De plus, un patient de l'essai ASSERT a développé un cancer testiculaire non séminomateux après avoir quitté l'étude, environ 1 an après avoir reçu sa dernière dose d'Omvyence™.

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 Omvyence™ 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 Omvyence™ dans le traitement du psoriasis en plaques, aucun patient n'a présenté de lymphome. Dans les volets contrôlés par placebo des études sur le psoriasis, 7 des 1 123 patients traités par Omvyence™, 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 contrôlés et non contrôlés des études sur le psoriasis (1 101 années-patients), parmi les 1 373 patients atteints de psoriasis qui recevaient Omvyence™ 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 contrôlés des études, il est impossible de tirer des conclusions fermes. Il importe d'examiner les patients traités par Omvyence™ 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 en 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 Omvyence™ chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III ou IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$), on a noté une plus grande incidence d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par Omvyence™, 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'Omvyence™ (à raison de 5 ou 10 mg/kg) ou d'un placebo, et ce, pendant 6 semaines. À la semaine 28, 4 des 101 patients traités par Omvyence™ (l'un ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les trois autres, des perfusions de 10 mg/kg) étaient décédés, alors qu'aucun décès n'était survenu dans le groupe placebo composé de 49 sujets. À la semaine 38, pendant la période de suivi, 9 patients traités par Omvyence™ (2 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 7 autres, celles de 10 mg/kg) étaient décédés, alors qu'un seul décès avait été signalé dans le groupe placebo. À la semaine 28, 14 des 101 patients traités par Omvyence™ (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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire**).

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque ont également été signalés après 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.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Maladie de Crohn

Les événements indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % ou à une fréquence de 1 à moins de 5 % chez les patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn traités par Omvyence™ sont présentés respectivement au [Tableau 4](#) et au [Tableau 6](#). En général, les événements indésirables survenus chez cette population de patients étaient semblables – par la fréquence et le type – à ceux observés 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 événements indésirables suivants ont été signalés plus souvent chez les 103 patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn (essai de phase III REACH) qui recevaient, après randomisation, 5 mg/kg d'Omyvyence™ pendant 54 semaines que chez les 385 patients adultes atteints de maladie de Crohn (essai ACCENT I) qui recevaient, pour 193 d'entre eux, 5 mg/kg d'Omyvyence™ 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 modérément à sévèrement active et dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante.

Des infections ont été signalées chez 56,3 % des enfants randomisés de l'essai REACH et chez 50,3 % des patients de l'essai ACCENT I. Au cours de l'essai pédiatrique de phase III, 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), alors que des infections graves ont été rapportées chez 3 et 4 patients qui recevaient un traitement d'entretien par Omyvyence™ 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 le 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 d'infection à herpès zoster 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 randomisés ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, mais aucune différence notable n'a été relevée entre les groupes de traitement (la proportion 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-Omyvyence™ alors qu'aucun patient de l'étude de phase II (T23) n'est devenu porteur de tels anticorps.

Polyarthrite rhumatoïde juvénile

L'efficacité d'Omyvyence™ 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'Omyvyence™, 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 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'Omyvyence™, 37,7 % ont développé des anticorps anti-infliximab contre seulement 12,2 % chez les enfants recevant une dose plus élevée (6 mg/kg).

Colite ulcéreuse

Dans l'ensemble, les effets indésirables signalés dans l'étude pédiatrique sur la colite ulcéreuse (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 événements indésirables les plus courants notés 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 événements indésirables graves sont survenus dans l'étude Peds UC : 10 étaient des événements indésirables graves liés 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 événements indésirables considérés comme sévères ont également été relevés (4 étaient liés à la colite ulcéreuse, 3 étaient des douleurs abdominales et un cas de chacun des événements suivants : 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 pédiatrique sur la maladie de Crohn (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 par comparaison à une administration toutes les 12 semaines, dans l'étude Peds UC, l'incidence 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. Aucune réaction grave liée à la perfusion n'a été signalée. En fait, toutes ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

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

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 événements liés à l'innocuité, on a néanmoins observé que la proportion de patients ayant présenté des événements 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 abandonner le traitement en raison d'événements indésirables et pour la proportion de patients ayant présenté une infection. En

revanche, la proportion de patients ayant présenté des infections graves était comparable dans les deux groupes d'âge. Les proportions globales d'événements indésirables et de réactions liées à la perfusion étaient semblables dans les 2 groupes (6 à 11 ans et 12 à 17 ans).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Site d'administration/d'application : inflammation du site d'injection, ecchymose au site d'injection, enflure au site d'injection, infection au site 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 : pancytopenie, splénomégalie.

Appareil cardiovasculaire : défaillance circulatoire, hypotension orthostatique, pâleur.

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

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.

Myocarde, endocarde, péricarde et valvule du sinus coronarien : infarctus du myocarde, insuffisance mitrale, souffle cardiaque, insuffisance cardiaque.

Plaquettes, saignement 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 : sepsis, 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.

Investigations : gain pondéral*.

* Au 12^e mois de la période de contrôle des essais cliniques menés chez les adultes pour toutes les indications, le gain pondéral médian était de 3,50 kg chez les sujets traités par l'infliximab et de 3,00 kg chez ceux sous placebo. Le gain pondéral médian pour les indications liées à des maladies inflammatoires de l'intestin ou à des maladies rhumatismales, était respectivement de 4,14 kg et de 3,40 kg chez les patients traités par l'infliximab et de 3,00 kg chez les patients recevant le placebo dans les deux cas.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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

Tableau 7 : Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT durant les essais cliniques

	Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT					
	> 1 à < 3 fois la LSN		≥ 3 fois la LSN		≥ 5 fois la LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Polyarthrite rhumatoïde ¹	24,0 %	34,4 %	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Maladie de Crohn ²	24,1 %	34,9 %	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Colite ulcéreuse ³	12,4 %	17,4 %	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Rhumatisme psoriasique ⁴	16,3 %	49,5 %	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en plaques ⁵	23,8 %	49,4 %	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %
Maladie de Crohn (patients pédiatriques) ⁶	S.O.	18,2 %	S.O.	4,4 %	S.O.	1,5 %
Spondylarthrite ankylosante ⁷	14,5 %	51,1 %	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Colite ulcéreuse (patients pédiatriques) ⁸	S.O.	16,7 %	S.O.	6,7 %	S.O.	1,7 %

¹ Remarque : Les patients du groupe placebo recevaient du méthotrexate tandis que ceux du groupe infliximab recevaient de l'infliximab et du méthotrexate. Le suivi médian était de 58 semaines dans le groupe placebo et dans le groupe infliximab. Données sur la PR tirées des essais ATTRACT (T22) et ASPIRE (T29).

² 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 initiale d'infliximab de 5 mg/kg au début de l'étude, puis un placebo pendant la phase d'entretien. Les patients qui ont été affectés au traitement d'entretien par placebo et qui recevaient de l'infliximab à la suite d'une permutation sont comptés dans ce tableau dans le groupe infliximab. 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.

³ 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 et à 30,1 semaines pour le groupe placebo.

⁴ La durée médiane du suivi dans l'étude IMPACT 2 était de 39,1 semaines pour le groupe infliximab et de 18,1 semaines pour le groupe placebo.

⁵ 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.

⁶ Patients pédiatriques des études T23, T55 et T47 (REACH) sur la maladie de Crohn. Le suivi médian était de 53,0 semaines.

⁷ 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.

⁸ Données tirées de l'étude T72 portant sur la colite ulcéreuse chez les patients pédiatriques.

La différence dans la fréquence d'élévations du taux d'ALT $\geq 3 \times$ LSN entre les groupes infliximab et le groupe placebo semblait être plus marquée dans les essais cliniques sur la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique que dans les essais sur la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Événements hépatobiliaires**.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance mondiale d'Omvycence™, on a signalé d'autres événements indésirables, dont certains ont été fatals. Ces événements sont présentés au [Tableau 8](#) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Infections et Réactions liées à la perfusion**). Étant donné que ces événements indésirables sont signalés de manière spontanée 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 d'Omvycence™.

Depuis la commercialisation d'Omvycence™, les événements indésirables graves signalés 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 d'Omvycence™, les événements indésirables graves survenus chez les patients pédiatriques et déclarés spontanément comprennent également des affections malignes, des anomalies transitoires des taux d'enzymes hépatiques, des cas de syndrome pseudolupique et le développement d'auto-anticorps.

Depuis la commercialisation d'Omvycence™, on a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités par Omvycence™. La vaste majorité de ces cas sont survenus chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Cancérogenèse et mutagenèse**). Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) ont été très rarement signalés chez des patients traités par Omvycence™.

Tableau 8 : Rapports de pharmacovigilance

Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> à l'infliximab), purpura thrombocytopénique idiopathique, anémie hémolytique, pancytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique
Troubles généraux et conditions du site 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, réactions immunitaires paradoxales induites par le médicament (p. ex., apparition d'un psoriasis)
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 convulsive, sensation de fourmillements, myélite transverse, accidents vasculaires cérébraux survenant approximativement dans les 24 heures suivant l'initiation de la perfusion, syndrome de l'apex orbitaire
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, sepsis, tuberculose, infections à protozoaires, réactivation de l'hépatite B et infection par un vaccin (à la suite de l'exposition <i>in utero</i> à l'infliximab)*
Affections respiratoires, thoraciques, 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
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Complication post-intervention (y compris les complications infectieuses et non infectieuses)

* y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG), voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques**.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. La majorité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire** et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), **Réactions liées à la perfusion**).

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation d'Omyvence™ avec d'autres agents biologiques

L'utilisation d'Omyvence™ avec d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'Omyvence™, y compris l'anakinra ou l'abatacept, n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Risque d'infections**).

Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques

Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en même temps qu'Omyvence™. Il est également déconseillé d'administrer des vaccins vivants aux nourrissons ayant été exposés *in utero* à l'infliximab, et ce, pendant au moins les 12 mois qui suivent la naissance. L'administration d'un vaccin vivant à des nourrissons de moins de 12 mois peut être envisagée si l'exposition à l'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse, ou que les concentrations sériques

d'infliximab chez ces nourrissons sont indétectables, ou s'il existe un bénéfice clinique évident pour le nourrisson (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Systeme immunitaire** et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab n'est pas recommandée, à moins que les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson soient indétectables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Systeme immunitaire** et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

Il est déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en même temps qu'Omyence™ (voir [7 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 α , 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 en présence d'une molécule, comme l'infliximab, qui exerce un effet antagoniste sur l'activité des cytokines. Après l'instauration ou l'arrêt d'Omyence™ 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 κ 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 α) humain avec une constante d'association de 10^{10} M⁻¹. Il est produit à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et est purifié en plusieurs étapes comprenant l'inactivation et l'élimination des virus présents.

L'infliximab neutralise l'activité biologique du TNF α en se fixant avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNF α et inhibe la fixation du TNF α à ses récepteurs. Il

ne neutralise pas le TNF β (lymphotoxine α), une cytokine apparentée qui utilise les mêmes récepteurs que le TNF α . On attribue notamment les propriétés biologiques suivantes au TNF α : 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. Les cellules exprimant le TNF α transmembranaire auquel est fixé l'infliximab peuvent être lysées *in vitro* par le complément ou les cellules effectrices. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α dans un large éventail d'épreuves de dosage biologique *in vitro* faisant intervenir des fibroblastes humains, des cellules endothéliales, des neutrophiles, des lymphocytes B et T ainsi que des cellules épithéliales. Les anticorps anti-TNF α atténuent l'activité morbide chez le Pinché à crête blanche atteint de colite. 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 α humain, l'administration préalable d'infliximab prévient la maladie, tandis que l'administration d'infliximab après le début de la maladie favorise la guérison des articulations érodées.

10.2 Pharmacodynamie

Préclinique

L'infliximab se fixe avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNF α et empêche l'interaction du TNF α avec ses récepteurs, neutralisant du coup l'activité biologique du TNF α . Les cellules exprimant le TNF α transmembranaire peuvent être lysées *in vitro* par des mécanismes tributaires du complément ou des cellules effectrices après la fixation de l'infliximab. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α dans un large éventail d'épreuves de dosage biologique *in vitro* faisant intervenir des fibroblastes humains, des cellules endothéliales, des neutrophiles, des lymphocytes B et T, ainsi que des cellules épithéliales.

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

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

Clinique

De fortes concentrations de TNF α ont été mises en évidence dans les articulations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 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 maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Ceci concorde avec l'activité élevée de la maladie. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par

Omyvence™ 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). 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 γ *ex vivo*. Le traitement par Omyvence™ de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie de Crohn a fait diminuer les taux sériques d'IL-6 et de protéine C-réactive par rapport aux taux initiaux. À la suite d'une stimulation mitogène *in vitro*, la réponse proliférative de lymphocytes du sang périphérique de patients traités par Omyvence™ ne s'est pas révélée plus faible que celle de cellules prélevées chez des patients non traités. Le traitement du rhumatisme psoriasique par Omyvence™ 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 infliximab agit sur les caractéristiques histopathologiques du psoriasis en plaques, comme en ont témoigné les 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*) – y compris les lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ – et enfin une régulation positive des cellules de Langerhans CD1a+ de l'épiderme. Dans les cas de colite ulcéreuse, le traitement par Omyvence™ 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 Omyvence™ 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 infliximab a été plus efficace que le placebo pour réduire les taux des marqueurs sériques de l'inflammation (IL-6 et VEGF) aux semaines 2 et 24. De plus, les taux sériques des marqueurs de la formation osseuse (la phosphatase alcaline osseuse et l'ostéocalcine) étaient plus élevés, aux semaines 2 et 24, chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante sous infliximab que chez les patients recevant un placebo.

10.3 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 se répartissait principalement à l'intérieur du compartiment vasculaire. D'après les résultats pharmacocinétiques médians obtenus avec les doses de 3 à 10 mg/kg dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de 5 mg/kg dans le traitement de la maladie de Crohn et de 3 à 5 mg/kg dans le traitement du psoriasis en plaques, la demi-vie terminale de l'infliximab est d'environ 7,7 à 10 jours. Lors des essais portant sur la colite ulcéreuse, la demi-vie terminale de l'infliximab a varié entre 12,3 et 14,7 jours.

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'Omvyence™ dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn

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 _{max} (µg/mL)	77,3	277	74,9	181,0
ASC (µg • jour/mL)	461	2 282	788	2 038
CL (mL/jour/kg)	6,4	4,4	6,3	4,9
VD _{éq} * (mL/kg)	67,5	57,2	80	65
t _{1/2} (jour)	8	9,1	7,8	10

* VD_{éq} = Volume de distribution à l'état d'équilibre

Absorption : Omvyence™ étant administré par voie intravasculaire, il est dépourvu de profil d'absorption.

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

Métabolisme : On croit qu'Omvyence™ 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 : Omvyence™ n'a pas été retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (molécule intacte) après la perfusion intraveineuse.

À la suite de l'administration d'une première dose d'Omvyence™, 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 systémique d'infliximab 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 d'une maladie de Crohn modérée ou grave. Il ne s'est produit aucune accumulation systémique d'infliximab après un traitement répété à l'aide de doses de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques. La proportion de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion se chiffrait environ à 25 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, à 15 % pour les patients qui avaient reçu 3 mg/kg toutes les 4 semaines et à 0 % pour ceux qui avaient reçu 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines. À l'état d'équilibre, la proportion de patients atteints de psoriasis en plaques présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion 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 inférieures au seuil de détection à la semaine 38 se chiffrait à 15,8 % pour le schéma posologique de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (IMPACT 2). Au cours de l'étude IMPACT 2, environ la moitié des patients prenaient du MTX en concomitance.

Populations particulières 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'Omyvence™.

Enfants

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'infliximab (y compris la concentration maximale et le creux sérique) étaient généralement similaires chez les patients pédiatriques (de 6 à 17 ans) atteints de 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 patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn et les adultes atteints de 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 patients pédiatriques 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 patients pédiatriques est inconnue (voir [1.1 Pédiatrie](#) et [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Omyvence™ se conserve dans la boîte d'origine au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Ne pas utiliser après la date de péremption (MM AAAA) du produit réfrigéré imprimée sur la boîte.

Sur le lieu de reconstitution, et sur ce lieu uniquement, Omyvence™ peut aussi être conservé dans la boîte d'origine jusqu'à un maximum de 30 °C pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date de péremption du produit réfrigéré imprimée sur la boîte. Une fois sorti du réfrigérateur, la date de péremption (mois/année) du produit non réfrigéré doit être écrite sur la boîte et Omyvence™ ne peut pas être remis au réfrigérateur.

Après reconstitution et dilution

Une fois reconstituée, la solution Omyvence™ conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures à température ambiante (25 °C). La solution diluée demeure stable pendant 24 heures si elle est conservée à une température comprise entre 2 et 30 °C (36 et 86 °F). 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 d'asepsie contrôlées et validées

Une fois diluée dans la poche de perfusion, la solution Omyvence™ conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant une période allant jusqu'à 28 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C et pour une période additionnelle de 24 heures à 25 °C après la sortie du réfrigérateur, lorsque la reconstitution et la dilution d'Omyvence™ ont été réalisées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Si la solution de perfusion est conservée au

réfrigérateur après sa reconstitution et sa dilution, il faut la laisser s'équilibrer à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 3 heures avant de l'administrer.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Infliximab

Nom chimique : Infliximab

Formule moléculaire et masse moléculaire : 149 100 daltons

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

Propriétés physicochimiques : Omvyence™ se présente sous forme de 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 α) humain avec une grande affinité ($K_a = 1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$) et le neutralise. L'infliximab contient des régions variables formées de chaînes murines lourdes (H) et légères (L) (V_H et V_L, respectivement) dérivées de l'ACM murin anti TNF α , A2, et des régions constantes formées de chaînes humaines H et L dérivées de l'ADN génomique (C_H et C_L, respectivement).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études sur la polyarthrite rhumatoïde

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
T22 (ATTRACT)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo, comportant 5 groupes parallèles et menée chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX	Infliximab (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 ans (19 à 80)	96 hommes (22 %) 332 femmes (78 %) 389 Blancs (91 %) 22 Noirs (5 %) 3 Asiatiques (1 %) 14 Autres origines ethniques (3 %)
T29 (ASPIRE)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par témoin actif, comportant 3 groupes parallèles et menée chez des patients atteints de PR depuis peu et n'ayant jamais reçu de MTX	Infliximab (3 mg/kg, 6mg/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	1 004	50 ans (18 à 76)	290 hommes (29 %) 714 femmes (71 %) 870 Blancs (86,7 %) 50 Noirs (5 %) 15 Asiatiques (1,5 %) 69 Autres origines ethniques (6,8 %)

L'innocuité et l'efficacité d'Omvyence™ ont été évaluées lors de deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et bien contrôlés : essais ATTRACT 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 méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets des deux études est présenté au [Tableau 10](#).

Résultats de l'étude ATTRACT (T22)

L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ administré en même temps que du MTX ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo réunissant 428 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par MTX (étude appelée *Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy* ou ATTRACT). 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 recevaient soit un placebo et du MTX, soit Omyvence™ et du MTX selon l'un des quatre schémas posologiques suivants : 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'Omyvence™ par perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivie de perfusions supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines par la suite.

Réponse clinique

Toutes les doses et tous les schémas posologiques associant Omyvence™ 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); un plus grand pourcentage de patients recevant un traitement associant Omyvence™ au MTX ont obtenu une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 par comparaison au groupe recevant l'association placebo + MTX (Tableau 11). 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 Omyvence™ + MTX, par comparaison aux patients traités par l'association placebo + MTX (Tableau 12). Quelque 10 % des patients traités par Omyvence™ 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 11 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 30 et 54 (ATTRACT)

Réponse	Placebo + MTX n = 88	Omyvence™ + MTX			
		3 mg/kg ^a		10 mg/kg ^a	
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines
ACR20		n = 86	n = 86	n = 87	n = 81
Semaine 30	20 %	50 %	50 %	52 %	58 %
Semaine 54	17 %	42 %	48 %	59 %	59 %
ACR50					
Semaine 30	5 %	27 %	29 %	31 %	26 %
Semaine 54	9 %	21 %	34 %	40 %	38 %
ACR70					
Semaine 30	0 %	8 %	11 %	18 %	11 %
Semaine 54	2 %	11 %	18 %	26 %	19 %

^a $p < 0,05$ pour chaque résultat, comparativement au placebo

Tableau 12 : Composantes de l'ACR20 au début de l'étude (ATTRACT) et à la semaine 54

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

^a Pour toutes les doses et tous les schémas posologiques de l'association Omyvence™ + MTX
^b Échelle analogique visuelle (0 = meilleur score, 10 = pire score)
^c *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. 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 inhibition de l'évolution de l'atteinte structurale a été observée à la semaine 54 (Tableau 13) et s'est poursuivie jusqu'à la semaine 102.

Tableau 13 : Variation des paramètres radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54

Médiane (percentiles 10, 90)	Placebo + MTX	Omyvence™ + MTX (ATTRACT)				Valeur <i>p</i> ^a
		3 mg/kg		10 mg/kg		
		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 randomisés	(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)	<i>p</i> < 0,001
Cote de l'érosion						
Début de l'étude	25 (8, 110)	29 (9, 100)	22 (3, 91)	22 (3, 80)	26 (4, 104)	
Variation 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)	<i>p</i> < 0,001
Cote de pincement						
Début de l'étude	26 (3, 88)	29 (4, 80)	20 (3, 83)	24 (1, 79)	25 (3, 77)	
Variation 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)	<i>p</i> < 0,001
^a 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 Omyvence™ 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 Omvyence™ + MTX ($p < 0,001$). Les effets du traitement sur le HAQ et le SF-36 se sont maintenus jusqu'à la semaine 102. Environ 80 % des patients du groupe Omvyence™ + 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 d'Omvyence™ à 54 semaines chez 1 004 patients atteints depuis peu (≤ 3 ans) de PR active 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 Omvyence™ (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 14](#).

Tableau 14 : Résultats d'efficacité de l'étude T29 (ASPIRE) – PR de diagnostic récent

	Placebo + MTX	Omvyence™ + MTX	
		3 mg/kg toutes les 8 semaines	6 mg/kg toutes les 8 semaines
Patients randomisés	n = 282	n = 359	n = 363
Paramètres			
Principaux			
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 de l'étude			
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
		$p = 0,030$	$p < 0,001$

	Placebo + MTX	Omyvence™ + MTX	
		3 mg/kg toutes les 8 semaines	6 mg/kg toutes les 8 semaines
Secondaires			
Proportion de sujets manifestant une réponse clinique à la semaine 54	n = 274	n = 351	n = 355
ACR20	54 %	62 % <i>p</i> = 0,028	66 % <i>p</i> = 0,001
ACR50	32 %	46 % <i>p</i> < 0,001	50 % <i>p</i> < 0,001
ACR70	21 %	33 % <i>p</i> = 0,002	37 % <i>p</i> < 0,001
Modification des données radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54	n = 226	n = 306	n = 306
Cote de l'érosion Moyenne Médiane	2,97 0,25	0,31 0,00 <i>p</i> < 0,001	0,07 0,00 <i>p</i> < 0,001
Cote du pincement de l'interligne articulaire Moyenne Médiane	0,57 0,00	0,05 0,00 <i>p</i> < 0,001	0,24 0,00 <i>p</i> = 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) <i>p</i> = 0,037	79 % (38/48) <i>p</i> = 0,028
Patients n'ayant aucune nouvelle érosion dans des articulations indemnes auparavant	41 % (93/227)	51 % (155/306) <i>p</i> = 0,027	55 % (168/306) <i>p</i> = 0,001
Amélioration de la capacité fonctionnelle	n = 275	n = 354	n = 358
Amélioration de la cote HAQ entre le début de l'étude et la semaine 54 (moyenne en fonction du temps) Moyenne Médiane	0,55 0,57	0,70 0,64 <i>p</i> < 0,001	0,77 0,76 <i>p</i> < 0,001
Variation de la composante physique du SF-36 entre le début de l'étude et la semaine 54 Moyenne Médiane	10,1 8,9	11,7 10,9 <i>p</i> = 0,099	13,2 11,8 <i>p</i> = 0,003

Résultats de l'étude

Réponse clinique

Après 54 semaines de traitement, les deux doses d'Omyvence™ 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 Omyvence™ 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 Omyvence™ + MTX, par comparaison aux patients n'ayant reçu que du MTX. L'association Omyvence™ + MTX a arrêté la progression de l'atteinte articulaire chez 97 % des patients, vs 86 % pour le MTX seul. L'association Omyvence™ + 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 Omyvence™ + 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 Omyvence™, 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 Omyvence™ + 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

Tableau 15 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études sur la spondylarthrite ankylosante

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
P01522	Phase randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (du début de l'étude à la semaine 12)	Phase A : infliximab (5 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6. Phase B : phase ouverte; infliximab administré par voie intraveineuse à raison	70	39,5 (de 21 à 61 ans)	46 hommes (66 %) 24 femmes (34 %) Origine ethnique non précisée

	Phase ouverte, non comparative (de la semaine 12 à la semaine 54)	de 5 mg/kg à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54			
C0168T51 (ASSERT)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et multicentrique	<p>Étape 1 : placebo (Groupe 1) ou infliximab à 5 mg/kg (Groupe 2) administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18.</p> <p>Étape 2 :</p> <p>Groupe 1 : Perfusion d'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 24, 26, 30 et toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96.</p> <p>Groupe 2 : Perfusion d'infliximab à 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. À compter de la semaine 36, si les patients du Groupe 2 obtenaient un score BASDAI ≥ 3 lors de 2 visites consécutives, ils recevaient alors une perfusion d'infliximab à 7,5 mg/kg et continuaient par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.</p>	279	39,8 (de 18 à 74 ans)	<p>225 hommes (80,6 %)</p> <p>54 femmes (19,4 %)</p> <p>273 Blancs (97,8 %)</p> <p>2 Noirs (0,7 %)</p> <p>2 Asiatiques (0,7 %)</p> <p>2 d'autres origines ethniques (0,7 %)</p>

L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ ont été évaluées dans le cadre de 2 études multicentriques, en double insu et contrôlées par placebo menées auprès de sujets atteints de spondylarthrite ankylosante active. (Le score selon le *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] était ≥ 4 et la cote de la douleur rachidienne était ≥ 4 sur une échelle de 1 à 10). La méthodologie de l'étude et les caractéristiques démographiques des sujets sont résumées au [Tableau 15](#). 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.

La première étude (P01522) a évalué Omyvence™ chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Au cours de la phase à double insu de 3 mois, les sujets ont reçu soit Omyvence™ 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 Omyvence™ chez les sujets du groupe témoin, pour que tous les sujets de l'étude reçoivent par la suite Omyvence™ 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 active. 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 ouverte à long terme, de la semaine 54 à la semaine 102.

Dans la deuxième étude (ASSERT), 279 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (78 patients, groupe 1), soit Omvyence™ 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 Omvyence™ à 5 mg/kg aux semaines 24, 26 et 30, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96; les patients du groupe 2 ont continué à recevoir Omvyence™ à 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. À partir de la semaine 36 jusqu'à la semaine 96, si un patient du groupe 2 obtenait une cote BASDAI ≥ 3 lors de 2 visites consécutives, ce patient recevait une perfusion d'infliximab à 7,5 mg/kg et continuait par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. L'évaluation finale des patients avait lieu à la semaine 102.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au début des 2 études de phase III sont présentées au [Tableau 16](#).

Tableau 16 : Résumé des données démographiques et des caractéristiques de la maladie en début d'étude

	ASSERT		P01522	
	Placebo	Omyvence™	Placebo	Omyvence™
Patients randomisés	78	201	35	35
Sexe				
Homme	87,2 %	78,1 %	62,9 %	68,6 %
Femme	12,8 %	21,9 %	37,1 %	31,4 %
Âge médian (ans)	41,0	40,0	38,0	40,0
Durée médiane de la maladie (ans) ^a	13,2 ^b	7,7 ^b	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
Cote sommaire attribuée à la capacité fonctionnelle SF-36	30,1	28,8	28,9	30,1
Antigène HLA-B27 ^c				
Positif	88,5 %	86,5 %	85,7 %	91,4 %
Négatif	11,5 %	13,5 %	11,4 %	8,6 %

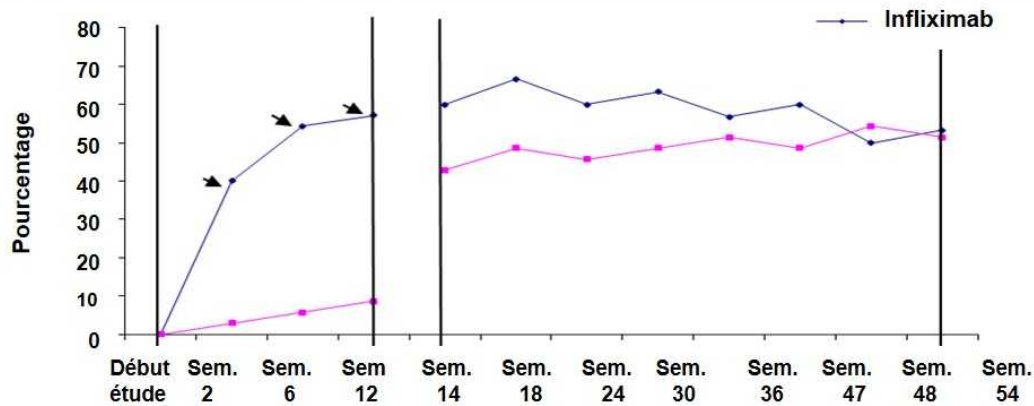
^a La durée de la maladie dans l'étude ASSERT correspondait à la durée depuis l'établissement du diagnostic, et dans P01522 à la durée des symptômes.

^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 Omyvence™.

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

Résultats de l'étude

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 par Omyvence™ 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.



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.

Figure 1 : Pourcentage de sujets ayant obtenu une amélioration d'au moins 50 % du score BASDAI

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 Omvyence™ ont présenté 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 17). À la semaine 102, 73,9 % des patients du groupe infiximab ont présenté une réponse ASAS 20.

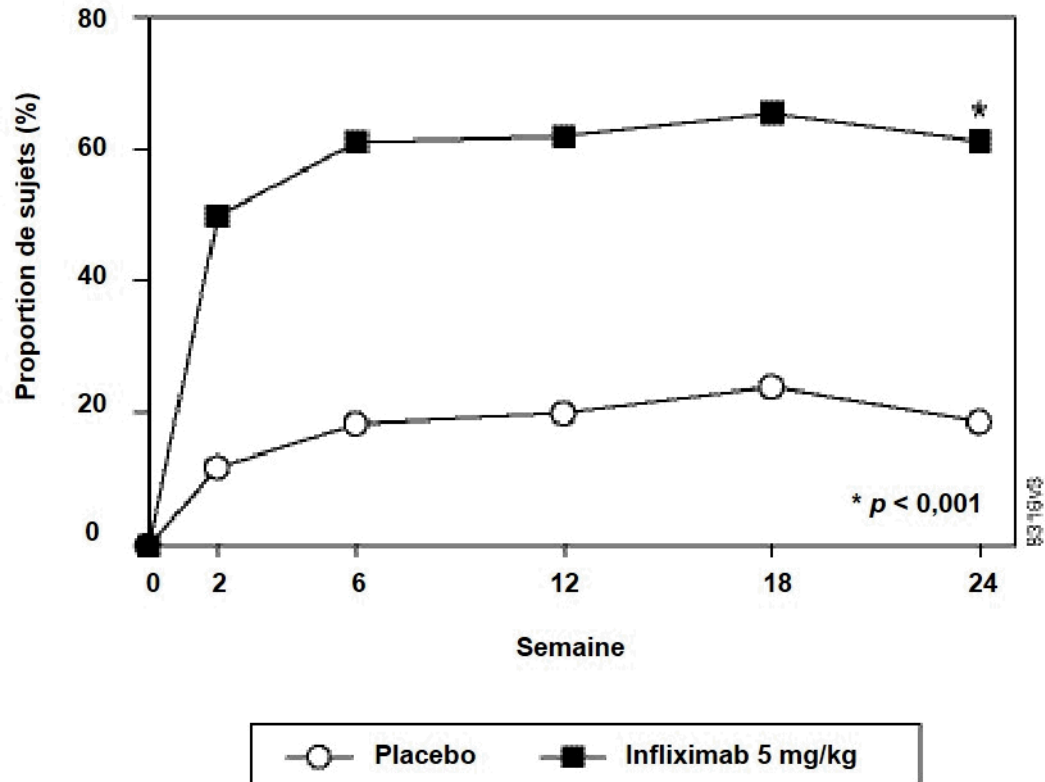


Figure 2 : Proportion de sujets dans l'étude ASSERT présentant une réponse ASAS 20 en fonction du temps jusqu'à la semaine 24

À 24 semaines, les proportions 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 Omvyence™, et de 9 % et 4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$, Omvyence™ vs placebo). Une faible activité de la maladie (définie comme étant une 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 Omvyence™ vs 1 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$).

Tableau 17 : Composantes de l'activité de la spondylarthrite ankylosante

	Placebo (n = 78)		Omyvence™ 5 mg/kg (n = 201)		Valeur p
	Début de l'étude	24 semaines	Début de l'étude	24 semaines	
Critères de réponse ASAS 20 (moyenne)					
Évaluation globale du patient ^a	6,6	6,0	6,8	3,8	< 0,001
Douleur rachidienne ^a	7,3	6,5	7,6	4,0	< 0,001
BASFI ^b	5,8	5,6	5,7	3,6	< 0,001
Inflammation ^c	6,9	5,8	6,9	3,4	< 0,001
Signes biologiques de la phase aiguë					
Taux médian de PCR ^d (mg/dL)	1,7	1,5	1,5	0,4	< 0,001
Mobilité rachidienne (cm, moyenne)					
Test de Schober modifié ^e	4,0	5,0	4,3	4,4	0,75
Expansion thoracique ^e	3,6	3,7	3,3	3,9	0,04
Distance tragus-mur ^e	17,3	17,4	16,9	15,7	0,02
Flexion latérale ^e	10,6	11,0	11,4	12,9	0,03
^a D'après une échelle visuelle analogique où 0 = aucune et 10 = intense ^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) de 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 : > 10 cm.					

Le BASFI a été utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle dans les deux études. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (ÉT) du score BASFI à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales, était de -2,1 (1,6) chez les patients traités par Omyvence™, et de -0,1 (1,8) chez les patients du groupe placebo ($p < 0,01$). Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (intervalle) 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 Omyvence™, et de 0,0 (-5,9; 3,0) chez les patients du groupe placebo ($p < 0,001$). La variation moyenne (ÉT), par rapport aux valeurs initiales était de -2,1 (2,2) chez les patients traités par Omyvence™ et de -0,2 (1,7) dans le groupe placebo. La variation moyenne (ÉT), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients traités par Omyvence™ 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 ≥ 2 unités selon le BASFI a également été évalué. Dans le groupe traité par Omyvence™, on a observé une amélioration ≥ 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 Omyvence™, on a pu constater que 80,9 % (76/94) des sujets chez qui on avait observé une amélioration ≥ 2 unités à la semaine 24 présentaient également une amélioration ≥ 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 (intervalle) 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 Omvyence™, comparativement à 0,8 (-14,1, 21,8) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La variation moyenne (ÉT) par rapport aux valeurs initiales était de 10,8 (9,5) chez les patients sous Omvyence™, comparativement à 1,5 (7,0) dans le groupe placebo. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (ÉT) 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 Omvyence™, comparativement à -0,3 (8,3) dans le groupe placebo ($p < 0,01$). La variation moyenne (ÉT), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients sous Omvyence™ était de 12,5 (9,8) dans l'étude ASSERT et de 11,0 (10,4) dans l'étude P01522.

Rhumatisme psoriasique

Tableau 18 : Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets randomisés des études IMPACT et IMPACT 2

	IMPACT		IMPACT 2	
	Placebo	5 mg/kg	Placebo	5 mg/kg
Sujets randomisés	52	52	100	100
Sexe				
n	52	52	100	100
Hommes	30 (57,7 %)	30 (57,7 %)	51 (51,0 %)	71 (71,0 %)
Femmes	22 (42,3 %)	22 (42,3 %)	49 (49,0 %)	29 (29,0 %)
Origine ethnique				
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 ± ÉT	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
Tranche d'âge	(26 - 70)	(22 - 72)	(24,0 - 71,0)	(18,0 - 80,0)
Poids (kg)				
n	52	52	100	100
Moyenne ± .ÉT	81,1 ± 16,0	82,9 ± 17,6	84,5 ± 20,3	87,9 ± 16,5
Médiane	81,2	81,0	81,9	86,8
Fourchette	(51 -115)	(49 - 120)	(46,8 - 175,0)	(56,3 - 155,5)
Taille (cm)				
n	48	45	99	100

	IMPACT		IMPACT 2	
Moyenne ± ÉT	170,8 ± 9,6	170,4 ± 9,4	169,3 ± 10,0	172,4 ± 9,4
Médiane	172,5	171,0	168,0	174,0
Fourchette	(149 - 192)	(153 - 190)	(145,0 - 203,0)	(137,0 - 193,0)

L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ ont été évaluées dans une étude (IMPACT 2) multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 200 adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif malgré un traitement par des antirhumatismes modificateurs de la maladie ou par des AINS (≥ 5 articulations enflées et ≥ 5 articulations sensibles); les patients présentaient 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 ≥ 2 cm de diamètre. Au total, 46 % des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Au cours de la phase à double insu de 24 semaines, les patients recevaient soit 5 mg/kg d'Omyvence™, 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 Omyvence™ (permutation précoce). À la semaine 24, tous les patients sous placebo passaient à l'induction par Omyvence™. L'administration s'est poursuivie pour tous les patients jusqu'à la semaine 46. À la semaine 38, la dose d'Omyvence™ passait à 10 mg/kg (escalade de dose) chez les patients qui avaient été affectés par randomisation au groupe Omyvence™ et qui présentaient une amélioration inférieure à 20 % du nombre d'articulations enflées et sensibles réunies, par rapport au début de l'étude.

Les données démographiques des sujets des études IMPACT et IMPACT 2 sont résumées au [Tableau 18](#).

Résultats de l'étude

Réponse clinique

Le traitement par Omyvence™ a produit une atténuation des signes et des symptômes, évaluée d'après les critères de l'ACR : 58 % des patients traités par Omyvence™ ont obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 14 comparativement à 11 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). La réponse était similaire, que le MTX soit administré en concomitance ou non. Une amélioration a pu être notée dès la semaine 2. À 6 mois, 54 %, 41 % et 27 % des patients sous Omyvence™ ont obtenu respectivement les 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 Omyvence™ a produit une amélioration des composantes des critères de réponse ACR, ainsi qu'une atténuation de la dactylite et de l'enthésite ([Tableau 19](#)). 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 Omyvence™ par permutation.

Les résultats de cette étude ont été comparables à ceux obtenus antérieurement lors d'une

étude multicentrique, randomisée et contrôlée par 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 ouverte de prolongation d'un an.

Tableau 19 : Composantes de l'ACR20 – Pourcentage de patients atteints de dactylite à au moins une articulation et pourcentage de patients présentant une enthésite au début de l'étude et aux semaines 24 et 54

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

^a Sujets du groupe placebo qui sont passés à Omvyence™ à la semaine 24 après permutation

^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 = meilleur score, 10 = 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 Fourchette normale : de 0 à 0,6 mg/dL

À la semaine 14, une amélioration de l'indice d'activité et de gravité du psoriasis (PASI : *Psoriasis Area and Severity Index*) a été notée chez les patients dont la surface corporelle était couverte à ≥ 3 % de lésions psoriasiques au début de l'étude (n = 87 dans le groupe placebo, n = 83 dans le groupe Omvyence™), indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate : 64 % des patients sous Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ après permutation.

Une analyse *a posteriori* des réponses cliniques importantes (définie comme l'obtention d'une réponse ACR70 à toutes les visites prévues à l'étude pendant une période ininterrompue de 24 semaines) au cours des études IMPACT 2 et IMPACT a révélé que 12,1 % des patients traités par Omvyence™ connaissaient 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 Omvyence™ ($p = 0,006$).

Dans l'étude IMPACT, 30,8 % des patients assignés au début de l'étude au groupe Omvyence™ ont présenté 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 Omvyence™ ($p < 0,001$).

Réponse évaluée par radiographie

L'atteinte structurale des pieds et des mains a été évaluée par radiographie d'après la variation de la cote van der Heijde-Sharp (vdHS) – modifiée par l'ajout des articulations interphalangiennes distales – comparativement à la valeur initiale; cette cote composite permet de déterminer l'atteinte structurale en mesurant le nombre d'érosions osseuses et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l'interligne articulaire dans les mains et les pieds. Le [Tableau 20](#) 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 significativement plus importante de l'atteinte structurale dans le groupe placebo (moyenne = 0,82 vs la cote totale) que dans le groupe Omvyence™ (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 que sont l'érosion ($p < 0,001$) et le 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 Omvyence™ (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 Omvyence™, 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 20 : Réponse évaluée par radiographie aux semaines 24 et 54

	Placebo → Omvyence™ à 5 mg/kg ^a	Omvyence™ à 5 mg/kg
Sujets randomisés	100	100
Variation entre la valeur de départ et la valeur à la semaine 24		
Cote vdH-S modifiée totale		

	Placebo → Omyvence™ à 5 mg/kg ^a	Omyvence™ à 5 mg/kg
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,82 ± 2,62	-0,70 ± 2,53
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 - 0,50)	(-0,80 - 0,00)
Fourchette	(-4,50 - 12,68)	(-15,00 - 4,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001
Cote de l'érosion		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,51 ± 1,68	-0,56 ± 2,09
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 - 0,50)	(-0,51 - 0,00)
Fourchette	(-3,00 - 9,00)	(-12,00 - 3,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001
Cote du pincement de l'interligne articulaire		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,31 ± 1,29	-0,14 ± 0,81
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 - 0,00)	(0,00 - 0,00)
Fourchette	(-2,50 - 9,51)	(-4,00 - 2,50)
Valeur de <i>p</i>		0,013
Variation entre la valeur de départ et la valeur à la semaine 54		
Cote vdH-S modifiée totale		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,53 ± 2,60	-0,94 ± 3,40
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 - 0,00)	(-0,50 - 0,00)
Fourchette	(-6,13 - 12,12)	(-29,00 - 3,00)
Valeur de <i>p</i>		0,001
Cote d'érosion		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,42 ± 2,02	-0,61 ± 2,16
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 - 0,00)	(-0,50 - 0,00)
Fourchette	(-3,81 - 12,12)	(-18,00 - 2,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001

	Placebo → Omyvence™ à 5 mg/kg ^a	Omyvence™ à 5 mg/kg
Cote du pincement de l'interligne articulaire		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,11 ± 0,97	-0,33 ± 1,37
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 - 0,00)	(0,00 - 0,00)
Fourchette	(-3,00 - 6,01)	(-11,00 - 1,00)
Valeur de <i>p</i>		0,047
^a Sujets sous placebo qui sont passés à Omyvence™ à la semaine 24, après permutation		

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 significativement plus importante de patients dans le groupe placebo (12,0 %) que dans le groupe Omyvence™ (3,0 %; $p = 0,017$). On a également constaté des différences significatives en faveur d'Omyvence™ 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 Omyvence™; $p = 0,006$) et sur le pincement de l'interligne articulaire (11,0 % vs 1,0 %; $p = 0,003$).

En plus des analyses basées sur la variation de la cote vdH-S et pour confirmer le bénéfice 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 relevées 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 de contrôle par placebo, les données de l'étude IMPACT – c'est-à-dire la variation de la cote vdH-S modifiée totale – n'ont 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 Omyvence™, 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 Omyvence™ 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 Omyvence™ et des résultats positifs ont également été observés chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à Omyvence™ après permutation.

Le traitement par Omyvence™ induit une réponse cliniquement significative d'après les cotes HAQ. Au cours du volet contrôlé par placebo de l'essai (d'une durée de 24 semaines), 54,0 %

des patients traités par Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 Omvyence™, 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ 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 Omvyence™ et sous placebo. Ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par Omvyence™ et des résultats positifs ont également été observés chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à Omvyence™ après permutation.

Maladie de Crohn active

Tableau 21 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur la maladie de Crohn

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
T16	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à dose unique	Dose unique de 5, 10 ou 20 mg/kg) d'infliximab ou de placebo administré par voie intraveineuse	108	37,7 ans (de 20 à 65 ans)	55 hommes (51 %) 53 femmes (49 %) 108 Blancs (100 %)

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
T21 (ACCENT I)	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Traitement d'induction : Infliximab à 5 mg/kg administré 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 à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46 Infliximab 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	573 patients randomisés 580 inscrits	37 ans (de 18 à 76 ans)	239 hommes (42 %) 334 femmes (58 %) 549 Blancs (96 %) 12 Noirs (2 %) 5 Asiatiques (1 %) 7 Autres (1 %)
T67 (SONIC)	Étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par un comparateur 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 (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et placebo administré quotidiennement Groupe III : Perfusions d'infliximab (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite et AZA administré quotidiennement (2,5 mg/kg)	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 terminé l'étude) : Groupe I : 75/67 Groupe II : 97/85 Groupe III : 108/90	Étude principale : 36,3 (18-80) Phase de prolongation : 36,9 (18-80)	Étude principale : H : 262 (52 %) F : 246 (48 %) Blancs : 435 (92,8 %) Noirs : 21 (4,5 %) Asiatique : 2 (0,4 %) Autres : 11 (2,3 %)

L'innocuité et l'efficacité de doses uniques et de doses multiples d'Omyvence™ ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo, menées auprès d'adultes atteints d'une maladie de Crohn modérément à sévèrement active (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 d'Omyvence™ ont également été évaluées dans une étude clinique randomisée, à double insu et contrôlée par un comparateur actif (étude SONIC), menée auprès d'adultes atteints de maladie de Crohn modérée à grave (CDAI \geq 220 et \leq 450), qui n'avaient jamais reçu d'immunomodulateurs. Un résumé de la méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets de ces trois études est présenté au [Tableau 21](#).

Résultats de l'étude

Lors d'un essai portant sur l'administration de doses uniques chez 108 patients (T16), 16 % des patients sous placebo ont montré une réponse clinique (se traduisant par une diminution du CDAI de 70 points) à la semaine 4, comparativement à 81 % des patients sous Omyvence™ à 5 mg/kg ($p < 0,001$). En outre, 4 % des patients sous placebo et 48 % des patients sous Omyvence™ ont présenté une rémission clinique (CDAI $<$ 150) à la semaine 4 ([Tableau 22](#)).

Tableau 22 : Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique ou une rémission clinique à la semaine 4 après l'administration d'une seule perfusion intraveineuse

Paramètres	Placebo	Omyvence™ à 5 mg/kg	Valeur de p^a
Nombre de patients ayant montré une réponse clinique ^b	4/25 (16 %)	22/27 (81 %)	$< 0,001$
Nombre de patients ayant présenté une rémission clinique ^c	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 (ACCENT I), 580 patients ont reçu une dose d'Omyvence™ à raison 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 randomisés en trois groupes pour le traitement d'entretien. Le premier groupe recevait un placebo aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le deuxième recevait 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le troisième recevait 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines. Les 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 (délai 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 23](#).

Tableau 23 : Résultats d'efficacité de l'étude T21 (ACCENT I) sur la maladie de Crohn active – Patients randomisés comme répondeurs

Paramètres	Placebo	Traitement d'entretien par Omvyence™		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Regroupés
Nombre de patients ayant obtenu une rémission clinique ^a à la semaine 30	23/110 (21 %)	44/113 (39 %) $p = 0,003$	50/112 (45 %) $p < 0,001$	94/225 (42 %) $p < 0,001$
Délai médian écoulé avant la perte de réponse ^b 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 ^a 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 %) $p = 0,001$
^a réduction du CDAI sous la barre des 150 points				
^b réduction du CDAI de plus de 25 % et de plus de 70 points				

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

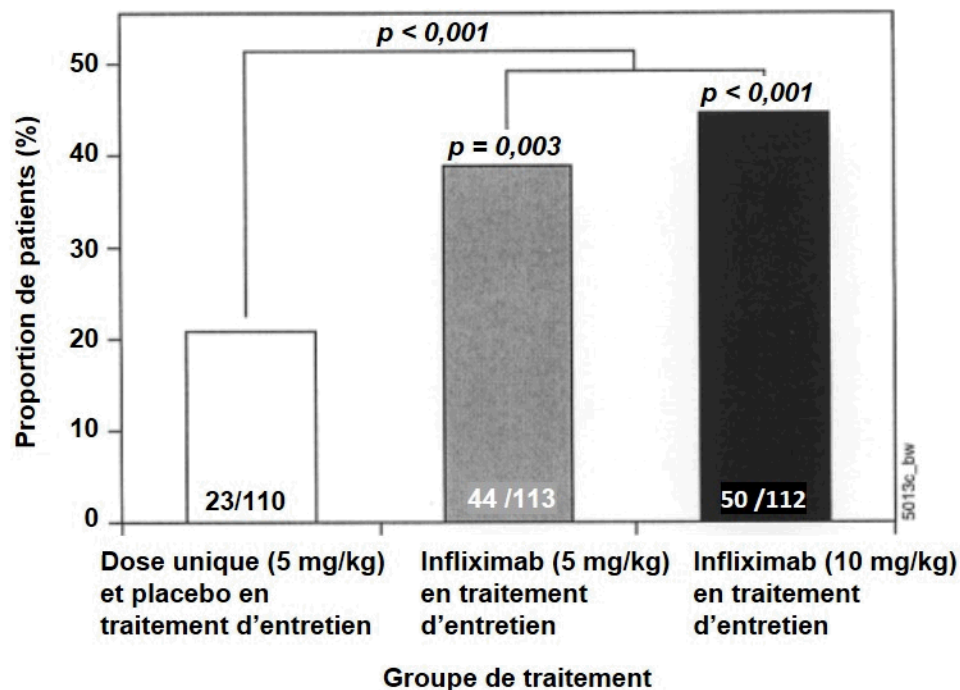


Figure 3 : Proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30. Les patients comprenaient tous ceux qui avaient été randomisés comme répondeurs.

L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé a été évaluée en utilisant le questionnaire abrégé sur l'état de santé (le SF-36) et le questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ). 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 recevant de l'infliximab à raison de 5 mg/kg ($p = 0,015$) ou de 10 mg/kg ($p = 0,001$) comme traitement d'entretien que dans le groupe sous placebo. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54.

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 traitement d'entretien par infliximab à 5 mg/kg et 37 % dans le groupe traitement d'entretien par infliximab à 10 mg/kg comparativement à 11 % chez les patients du groupe placebo ($p = 0,008$ et $p = 0,001$ pour les groupes traitement d'entretien par infliximab à 5 mg/kg et à 10 mg/kg d'infliximab, respectivement). À la semaine 22, la dose médiane de corticostéroïdes (20 mg/jour au début de l'étude) avait été réduite à 10 mg par jour dans le groupe traitement d'entretien par placebo. Cette dose quotidienne avait été diminuée jusqu'à atteindre 0 mg par jour dans les groupes traitement d'entretien par infliximab, 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.

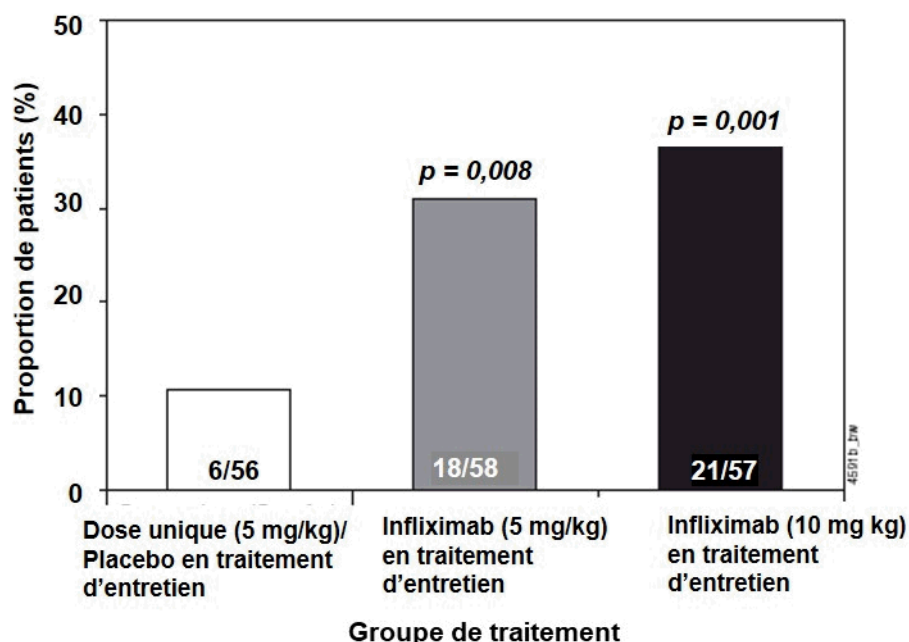


Figure 4 : Proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) et ne prenant pas de corticostéroïdes à la semaine 30. Les patients comprenaient tous ceux qui avaient été randomisés comme répondeurs.

Dans un sous-groupe de patients qui étaient atteints d'ulcérations de la muqueuse au début de l'étude et qui ont participé à une sous-étude endoscopique de l'étude, 10 des 32 patients du groupe traitement d'entretien par 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 d'Omyvence™ ont été évaluées dans une étude randomisée et à double insu d'une durée de 30 semaines (essai SONIC), menée auprès de 508 adultes atteints de maladie de Crohn modérée à grave (CDAI ≥ 220 et ≤ 450), qui n'avaient jamais reçu d'agents biologiques ni d'immunomodulateurs, tels que l'azathioprine (AZA). Dans cette étude, Omyvence™ pouvait être administré selon deux schémas thérapeutiques différents : soit comme traitement d'association (Omyvence™ 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 (Omyvence™ 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 randomisés qui avaient poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 30, 280 patients ont ensuite participé à la phase de prolongation à double insu, qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme d'Omyvence™ 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 Omyvence™ 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).

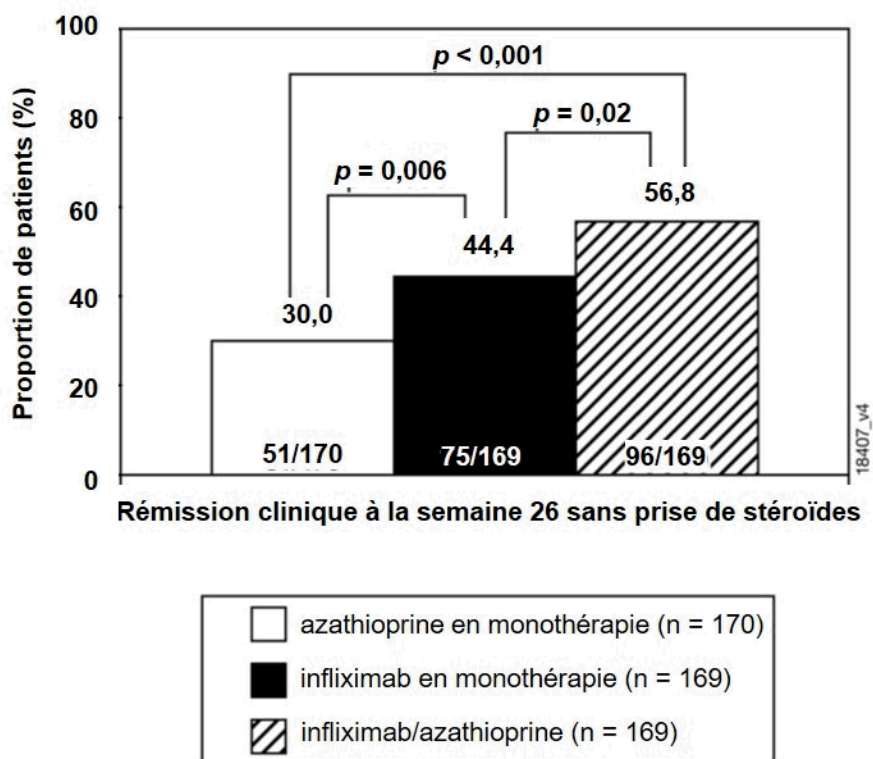


Figure 5 : Proportion de patients en rémission clinique à la semaine 26 sans prise de corticostéroïdes – Ensemble des patients randomisés de l'étude SONIC

À la semaine 50, 35 % ($p = 0,028$) des patients du groupe Omvyence™ en monothérapie et 46 % ($p < 0,001$) des patients du groupe Omvyence™ administré en traitement d'association étaient en rémission clinique sans prise de corticostéroïdes, comparativement à 24 % des patients assignés au groupe AZA en monothérapie⁹.

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

Parmi les 508 patients randomisés de l'étude SONIC, 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 Omvyence™ 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 évaluée par vidéo-endoscopie) à la semaine 26 par comparaison au groupe AZA en monothérapie (43,9 % : 47/107 vs 16,5 % : 18/109; $p < 0,001$).

⁹ 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).

De même, un plus grand nombre de patients recevant Omvyence™ en monothérapie que de patients recevant de 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

Tableau 24 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur la maladie de Crohn avec fistulisation

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
T20	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Omvyence™ à 5 mg/kg, 10 mg/kg ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6	94	37 ans (de 18 à 63 ans)	47 % d'hommes 53 % de femmes
ACCENT II	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Omvyence™ à 5 mg/kg administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivies de doses d'entretien d'Omvyence™ à 5 mg/kg ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46	306	39 ans (de 18 à 78 ans)	51 % d'hommes 49 % de femmes

L'innocuité et l'efficacité d'Omvyence™ ont été évaluées au cours de deux études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo. Ces études, T20 et T26 (ACCENT II), ont été effectuées chez des patients atteints d'une maladie de Crohn avec fistulisation présentant des fistules depuis au moins 3 mois. 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.

Le [Tableau 24](#) résume les données démographiques des patients ayant participé à ces études, ainsi que la méthodologie utilisée. Les patients pouvaient être recrutés dans l'étude ACCENT II s'ils présentaient des fistules rectovaginales, de même que des fistules entérocutanées productives (périanales ou abdominales). À la semaine 14 de l'étude ACCENT II, les patients dont les fistules avaient répondu favorablement au traitement (réduction d'au moins 50 % du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude) à la semaine 10 et 14 du traitement ont été séparés des patients non répondeurs, puis randomisés en deux groupes pour recevoir soit un placebo, soit une dose d'entretien de 5 mg/kg d'Omvyence™ à la semaine 14, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Résultats de l'étude

Le [Tableau 25](#) présente les résultats obtenus lors de l'étude T20 pour ce qui est des paramètres d'évaluation principal et secondaire. Ajoutons que le délai médian avant l'apparition d'une

réponse clinique et la durée médiane de la réponse enregistrés chez les patients traités par Omvyence™ ont été respectivement de 2 et de 12 semaines.

Tableau 25 : Résultats de l'étude T20 sur la maladie de Crohn avec fistulisation^a

Paramètre d'évaluation principal	Placebo	Omvyence™
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 %), $p = 0,002$
Paramètre d'évaluation secondaire		
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 %), $p \leq 0,001$
^a Toutes les valeurs de p ont été obtenues par comparaison avec le placebo.		

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude ACCENT II était le délai 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 Omvyence™ 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 Omvyence™, comparativement à 14 semaines chez les sujets recevant le placebo. Les analyses par sous-groupe de la proportion de sujets ayant obtenu une réponse fistulaire à la semaine 54 ont révélé que le traitement d'entretien par Omvyence™ était significativement plus efficace que le traitement d'entretien par le placebo chez les sujets dont le CDAI était égal ou supérieur à 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 Omvyence™ et dont le CDAI était inférieur à 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.

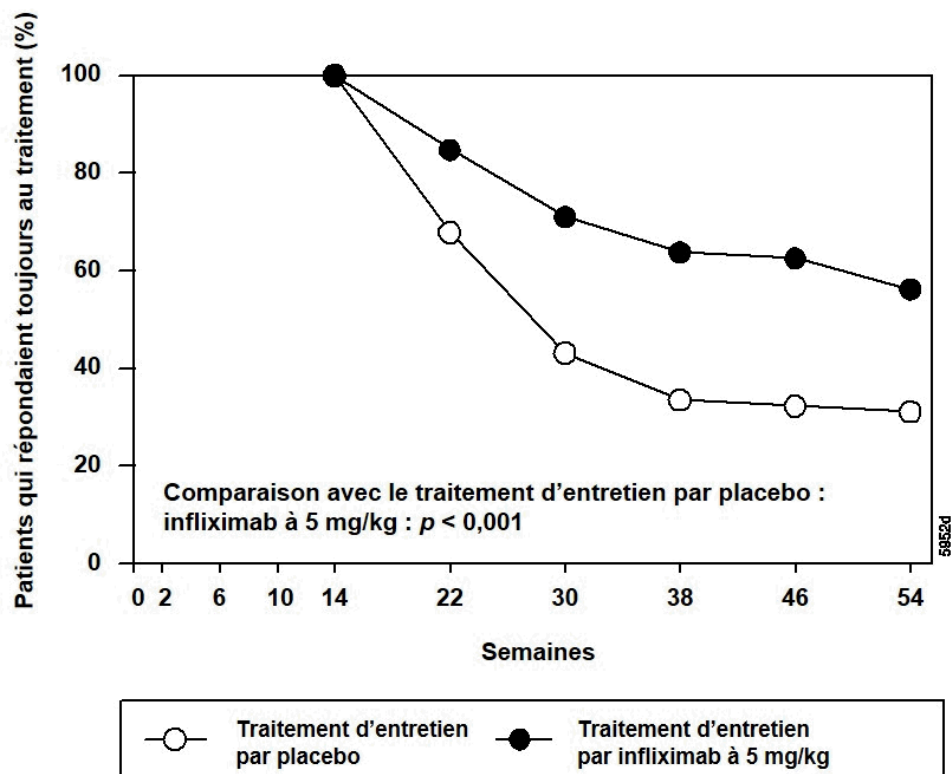


Figure 6 : Réponse des fistules au traitement en fonction du temps

Tableau 26 : Nombre de patients randomisés comme 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

	Traitement d'entretien par placebo	Traitement d'entretien par Omvyence™
Patients randomisés	99	96
Patients dont les fistules ont cessé de répondre au traitement	61 (62 %)	40 (42 %)
Catégories de perte de réponse		
Réduction de moins de 50 %, sur 4 semaines ou plus, du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude	16 (16 %)	13 (14 %)
Changement de médicament	31 (31 %)	19 (20 %)
Intervention chirurgicale motivée par la maladie de Crohn	0 (0 %)	1 (1 %)
Passage à une dose plus élevée d'Omvyence™	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 27](#).

Tableau 27 : Résultats de l'étude T26 (ACCENT II) sur la maladie de Crohn avec fistulisation^a

Paramètres secondaires	Traitement d'entretien par placebo	Traitement d'entretien par Omvyence™
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 30	26/98 (27 %)	46/96 (48 %), $p = 0,002$
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 54	19/98 (19 %)	33/91 (36 %), $p = 0,009$
Durée médiane de la fermeture des fistules	23 semaines	40 semaines, $p < 0,001$
Nombre de patients présentant de nouvelles fistules	19/99 (19 %)	14/96 (15 %), $p = 0,391$
Nombre de patients dont toutes les fistules étaient refermées de la semaine 22 à la semaine 54	16/99 (16 %)	23/96 (24 %), $p = 0,174$
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 30 d'après le CDAI ^b	9/31 (29 %)	17/33 (52 %), $p = 0,067$
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 54 d'après le CDAI ^b	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 ^b	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 ^b	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 ^b	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 ^b	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 ^c	4	14, $p = 0,002$
Amélioration médiane obtenue au questionnaire IBDQ à la semaine 54 par rapport au début de l'étude ^c	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 de 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 ≥ 220 au début de l'étude. Une rémission d'après le CDAI correspond à un CDAI < 150 points. La fourchette du CDAI s'étend 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 Omvyence™ administré à raison de 5 mg/kg s'ils recevaient le placebo ou à une dose plus élevée d'Omvyence™ (10 mg/kg) s'ils étaient déjà sous Omvyence™. 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 Omvyence™ que chez les patients recevant le 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 événement indésirable chez les sujets recevant le traitement d'entretien par Omvyence™ que chez ceux recevant le placebo.

Maladie de Crohn active chez les patients pédiatriques

Tableau 28 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur la maladie de Crohn active chez les patients pédiatriques

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)	
T55	Phase I Étude ouverte à dose unique	Perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg d'infliximab	6	9,5 ans (9,0-11,0)	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 randomisée à dose unique à l'insu, suivie d'une phase de prolongation ouverte avec répétition du traitement	Perfusion intraveineuse unique de 1, 5 ou 10 mg/kg d'infliximab Prolongation avec répétition du traitement : jusqu'à 8 perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab en 48 semaines	21 8/21	14,6 ans (11,0-17,0)	6 (28,6 %) 15 (71,4 %) 19 (90,5 %) 2 (9,5 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	filles garçons Blancs Noirs Asiatiques Autres
T47	Phase III Étude ouverte randomisée comportant un traitement d'induction et un traitement d'entretien	Perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour tous les patients aux semaines 0, 2 et 6 En présence d'une réponse clinique à la semaine 10, les patients étaient randomisés pour recevoir en traitement d'entretien des perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines ou toutes les	112 103/112	13,3 ans (6,0-17,0)	46 (41,1 %) 66 (58,9 %) 94 (83,9 %) 15 (13,4 %) 1 (0,9 %) 2 (1,8 %)	filles garçons Blancs Noirs Asiatiques Autres

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
		12 semaines			

L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ ont été évaluées dans une étude de phase II (T23) randomisée, multicentrique et à dose unique menée auprès de 21 patients pédiatriques âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,0 ans) atteints de maladie de Crohn active (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 patients pédiatriques recrutés pour l'étude T23, 8 ont participé à la phase de prolongation. L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ ont également été évaluées dans une étude de phase III (REACH) randomisée, ouverte et à doses multiples menée auprès de 112 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active (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 % de l'effectif recevait également des corticostéroïdes au début de l'étude).

Le [Tableau 28](#) résume les caractéristiques démographiques des patients et la méthodologie de l'étude REACH.

Résultats de l'étude

Dans l'étude de phase II (T23) à dose unique mené chez 21 patients pédiatriques, 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'Omyvence™. 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 Omyvence™ (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'Omyvence™ 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 randomisés pour recevoir une perfusion d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines. Si la réponse disparaissait au cours du traitement d'entretien, il était permis 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 patients pédiatriques ont affiché une réponse clinique, alors que ce taux était de 66,7 % (128/192) chez les adultes (ACCENT I). De la même façon, à la semaine 10, 58,9 % (66/112) des patients ont montré une rémission clinique, définie comme l'obtention d'un *PCDAI* \leq 10 points, alors que ce taux était de 39,1 % (75/192) chez les adultes (ACCENT I).

La proportion de patients 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 du traitement d'entretien 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 du traitement d'entretien était de 8 semaines (63,5 %, 33/52) que lorsqu'il était de 12 semaines (33,3 %, 17/51; $p = 0,002$).

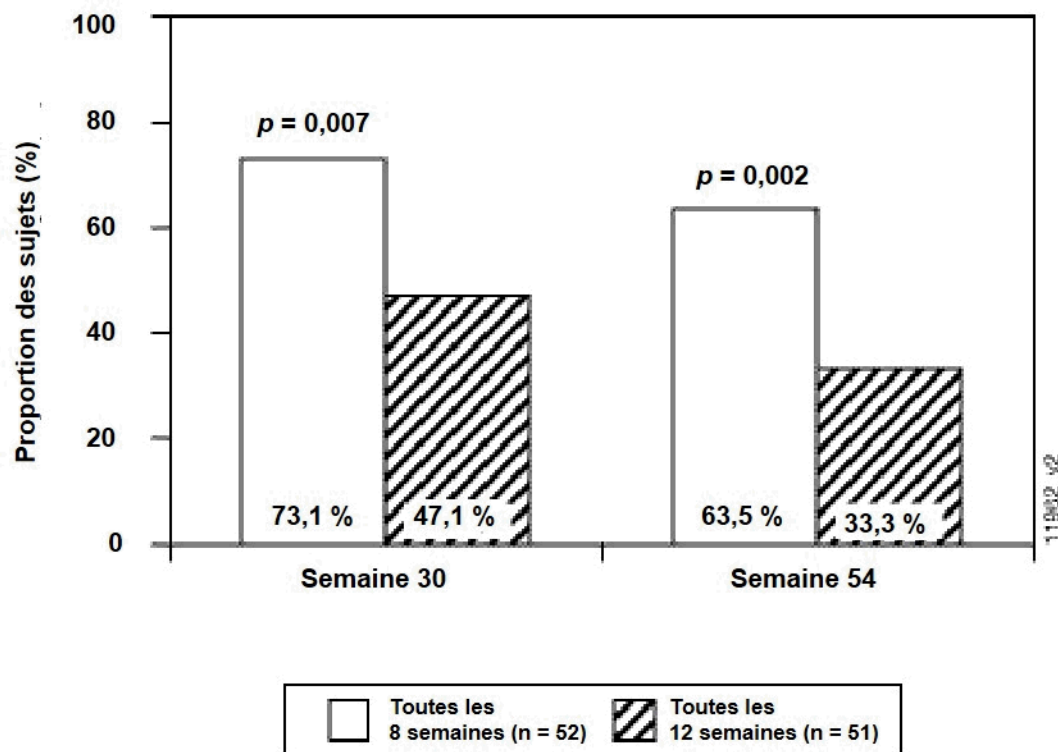


Figure 7 : Réponse clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg d’Omvyence™ toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines

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 du traitement d’entretien était de 8 semaines (55,8 %, 29/52) que lorsqu’il était de 12 semaines (23,5 %, 12/51; $p < 0,001$) (Figure 8).

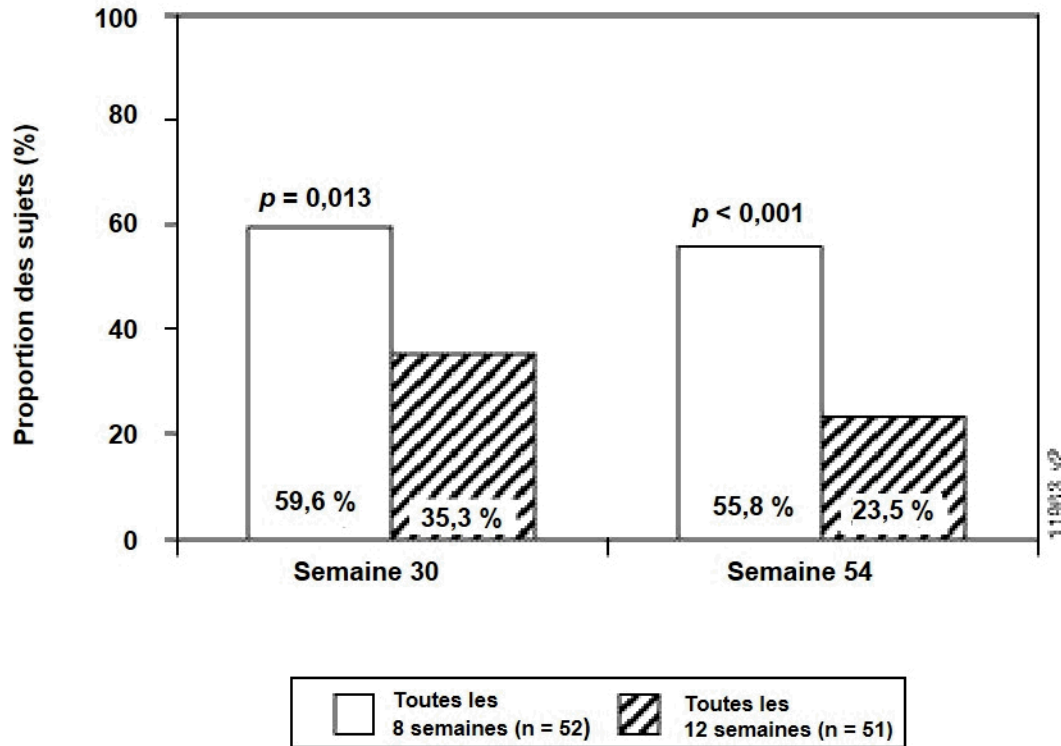


Figure 8 : Rémission clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg d’Omyvence™ toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines

Chez les patients randomisés de l’étude REACH, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes aux semaines 10, 30 et 54 était significativement inférieure à la dose prise au début de l’étude. Au total, 45,8 % (en cas d’administration du traitement d’entretien toutes les 8 semaines) et 33,3 % (en cas d’administration du traitement d’entretien 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 du traitement d’entretien toutes les 8 semaines) et 16,7 % (en cas d’administration du traitement d’entretien 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 du traitement d’entretien toutes les 8 semaines et à la semaine 18 dans le cas de l’administration du traitement d’entretien toutes les 12 semaines [Figure 9]).

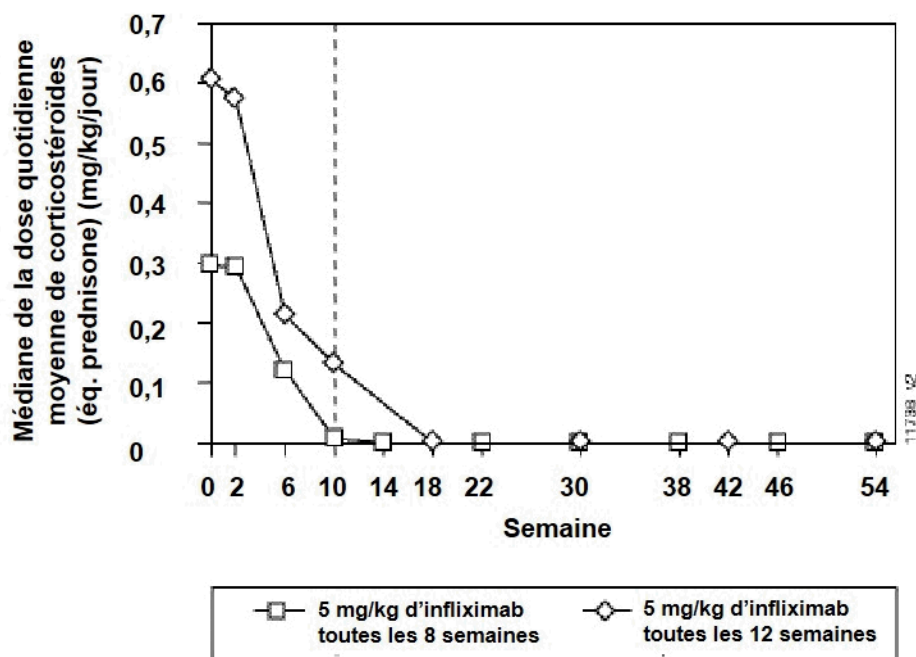


Figure 9 : Sommaire de la dose quotidienne médiane de corticostéroïdes (éq. prédnisone) (mg/kg/jour) jusqu'à la semaine 54, chez les sujets randomisés qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude

Le [Tableau 29](#) présente les résultats obtenus pour les paramètres principal et secondaires de l'étude REACH.

Tableau 29 : Résultats de l'étude T47 (REACH), réalisée chez des patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn (tous les sujets randomisés)

Paramètres principal et secondaires	Omvyence™		
	Toutes les 8 semaines	Toutes les 12 semaines	Données regroupées
Nombre de sujets ayant obtenu une réponse clinique ^a			
Semaine 10 (paramètre principal)			99/112 (88,4 %) ^e
Semaine 30	38/52 (73,1 %)	24/51 (47,1 %), <i>p</i> = 0,007 ^b	62/103 (60,2 %)
Semaine 54	33/52 (63,5 %)	17/51 (33,3 %), <i>p</i> = 0,002 ^b	50/103 (48,5 %)
Nombre de sujets ayant connu une rémission clinique ^c			
Semaine 10			66/112 (58,9 %) ^e
Semaine 30	31/52 (59,6 %)	18/51 (35,3 %), <i>p</i> = 0,013 ^b	49/103 (47,6 %)
Semaine 54	29/52 (55,8 %)	12/51 (23,5 %), <i>p</i> < 0,001 ^b	41/103 (39,8 %)

Paramètres principal et secondaires	Omyvence™		
	Toutes les 8 semaines	Toutes les 12 semaines	Données regroupées
Nombre de sujets en rémission clinique ^c 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. prédnisone) (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 ÉT			
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 ÉT			
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 %)

Paramètres principal et secondaires	Omvynce™		
	Toutes les 8 semaines	Toutes les 12 semaines	Données regroupées
^a Définition de la réponse clinique : Diminution d'au moins 15 points du <i>PCDAI</i> par rapport à la valeur initiale et cote totale ne dépassant pas 30 points. ^b Les valeurs de <i>p</i> 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 <i>PCDAI</i> ≤ 10 points. ^d Les valeurs de <i>p</i> visent à comparer les mesures initiales aux mesures subséquentes et ont été calculées à l'aide d'un test t pour échantillons appariés. ^e Tous les sujets traités.			

L'incidence des infections à la semaine 10 et à la semaine 54 s'est révélée plus élevée (en valeur absolue) lorsque l'intervalle d'administration du traitement d'entretien était de 8 semaines que lorsqu'il était de 12 semaines; toutefois, l'incidence 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 en pédiatrie) 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 randomisés 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 randomisés; $p < 0,001$ pour tous les intervalles de mesure) chez les patients traités par Omvynce™.

La cote z pour la taille permet de mesurer jusqu'à quel point la taille de certains patients pédiatriques diffère de la taille standard dans une population du même âge et du même sexe. 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 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

Tableau 30 : Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets randomisés des études EXPRESS et EXPRESS II

	EXPRESS	EXPRESS II
Sujets randomisés	378	835
Sexe		
n	378	835
Hommes	268 (70,9 %)	554 (66,3 %)
Femmes	110 (29,1 %)	281 (33,7 %)
Origine ethnique		
n	378	835
Blancs	369 (97,6 %)	773 (92,6 %)

	EXPRESS	EXPRESS II
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 ± ÉT	42,8 ± 11,9	44,0 ± 12,7
Médiane	42,0	44,0
Écart interquartile	(34,0 - 51,0)	(34,0 - 53,0)
Tranche d'âge	(19,0 - 76,0)	(18,0 - 80,0)
Poids (kg)		
n	375	835
Moyenne ± ÉT	86,6 ± 19,8	91,9 ± 22,8
Médiane	86,0	88,9
Écart interquartile	(73,2 - 96,5)	(76,0 - 104,0)
Fourchette	(43,0 - 162,3)	(44,3 - 184,2)
Taille (cm)		
n	377	835
Moyenne ± ÉT	172,6 ± 10,0	171,8 ± 9,8
Médiane	173,0	172,0
Plage interquartile	(166,0 - 180,0)	(165,0 - 179,0)
Fourchette	(145,0 - 194,0)	(137,0 - 200,0)

L'efficacité et l'innocuité d'Omyvence™ ont été évaluées dans deux études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo menées auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques chronique et stable; les patients avaient des lésions psoriasiques sur ≥ 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 30](#).

L'étude EXPRESS portait sur 378 patients qui recevaient un placebo ou Omyvence™ 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 Omyvence™ (doses de 5 mg/kg), puis recevait le traitement d'entretien par Omyvence™ toutes les 8 semaines (groupe placebo/Omyvence™) jusqu'à la semaine 46. Les patients initialement affectés au groupe Omyvence™ 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 Omyvence™ 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 Omyvence™ ont été randomisés 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 Omvyence™ (doses de 5 mg/kg), puis recevait un traitement d'entretien par Omvyence™ toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients qui obtenaient 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 signifiant qu'on ne notait aucune surélévation ou 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 (pires lésions) 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 signifiant 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 %, lésions marquées chez 36 % et lésions graves chez 2 %. Tous groupes de traitement confondus, le pourcentage de patients ayant déjà reçu un traitement antipsoriasique systémique s'établissait à 71 % dans l'étude EXPRESS et à 55 % dans l'étude EXPRESS II; 65 à 71 % des sujets de l'étude EXPRESS et 50 à 55 % des sujets de l'étude EXPRESS II avaient subi une irradiation aux rayons UVB.

Résultats de l'étude

À la semaine 10 des deux études, la réponse PASI 75 a été obtenue par plus de patients sous Omvyence™ à 3 mg/kg ou à 5 mg/kg que par les patients sous placebo ([Tableau 31](#) et [Tableau 32](#)). À la semaine 6 de l'étude EXPRESS II, 78 % et 48 % des patients traités par 3 mg/kg d'Omvyence™ ont obtenu respectivement une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75; en regroupant les résultats des deux études, 88 à 90 % et 56 à 62 % des patients traités par 5 mg/kg d'Omvyence™ 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 Omvyence™, 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 Omvyence™, par comparaison aux patients du groupe placebo.

Tableau 31 : PASI et sPGA^b aux semaines 10, 24 et 50 (EXPRESS)

	Placebo	Omvyence™ à 5 mg/kg
	(n = 77)	(n = 301)
Semaine 10	77	301
PASI 90	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)
PASI 75	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
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 %) ^a
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 %) ^a
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 Omvyence™ avant la semaine 50.

Tableau 32 : PASI et rPGA^b à la semaine 10 (EXPRESS II)

	Placebo (n = 208)	Infliximab à 3 mg/kg (n = 313)	Infliximab à 5 mg/kg (n = 314)
Semaine 10			
PASI 50	17 (8,2 %)	270 (86,3 %)	291 (92,7 %)
PASI 75	4 (1,9 %)	220 (70,3 %) ^a	237 (75,5 %) ^a
PASI 90	1 (0,5 %)	116 (37,1 %)	142 (45,2 %)
rPGA : lésions nettement atténuées ou résorbées			
Semaine 10	2 (1,0 %)	217 (69,8 %) ^a	234 (76,0 %) ^a

^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 gravité de l'atteinte augmentant avec le chiffre. Le score NAPSI médian initial était de 4. L'amélioration maximale chez les patients traités par Omvyence™ 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 à l'infliximab.

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'Omvyence™ 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'Omvyence™ 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 ≥ 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'Omvyence™ 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 randomisés comme répondeurs à la semaine 14, assignés dans les groupes PRN et qui avaient perdu leur réponse après 12 à 40 semaines sans traitement. La réponse a été réactivée chez environ 67 % des patients du groupe 3 mg/kg d'Omvyence™ PRN et chez

environ 84 % des patients du groupe 5 mg/kg d'Omyvence™ PRN.

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

Colite ulcéreuse

Tableau 33 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur la colite ulcéreuse

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
T37 (ACT 1)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de CU modérément à sévèrement active malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Perfusions IV d'Omyvence™ (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 46	364	41,9 ans (18,0 - 81,0)	222 hommes (61,0 %) 142 femmes (39,0 %) 340 Blancs (93,4 %) 6 Noirs (1,6 %) 4 Asiatiques (1,1 %) 14 Autres (3,8 %)
T46 (ACT 2)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de CU modérément à sévèrement active malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Perfusions IV d'Omyvence™ (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 ans (18,0 - 82,0)	215 hommes (59,1 %) 149 femmes (40,9 %) 344 Blancs (94,5 %) 8 Noirs (2,2 %) 5 Asiatiques (1,4 %) 7 Autres (1,9 %)

L'efficacité et l'innocuité d'Omyvence™ ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo. Les patients étaient des adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique ≥ 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 étaient randomisés à la semaine 0 pour recevoir soit un placebo, soit 5 mg/kg d'Omyvence™, soit 10 mg/kg d'Omyvence™ 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 33](#) résume la méthodologie utilisée pour chacune des études ainsi que les caractéristiques démographiques des patients.

Au cours de la première étude (ACT 1), on a procédé à la randomisation 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 randomisation de 364 patients qui prenaient de la 6-mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (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 concomitants 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 d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en plus d'une diminution d'au moins 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 présentant une réponse clinique à la semaine 8 (le paramètre d'évaluation principal) dans les groupes traités par Omvyence™, par comparaison au placebo ([Figure 10](#)). Le [Tableau 34](#) et le [Tableau 35](#) présentent respectivement les paramètres d'évaluation principale et secondaires pour les études ACT 1 et ACT 2.

Tableau 34 : Résultats d'efficacité de l'étude T37 (ACT 1) sur la colite ulcéreuse

	Placebo	Omvyence™	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Patients randomisés	n = 121	n = 121	n = 122
Paramètres			
Paramètre principal			
Réponse clinique à la semaine 8 - n (%)	45 (37,2 %)	84 (69,4 %) p < 0,001	75 (61,5 %) p < 0,001
Paramètres secondaires			
Réponse clinique à la semaine 30 - n (%)	36 (29,8 %)	63 (52,1 %) p < 0,001	62 (50,8 %) p = 0,002

	Placebo	Omyvence™	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Patients randomisés	n = 121	n = 121	n = 122
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 rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 54	7 (8,9 %)	18 (25,7 %) <i>p</i> = 0,006	12 (16,4 %) <i>p</i> = 0,149
Sujets ayant obtenu une réponse soutenue jusqu'à la semaine 54 (réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54)	17 (14,0 %)	47 (38,8 %) <i>p</i> < 0,001	45 (36,9 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	8 (6,6 %)	24 (19,8 %) <i>p</i> = 0,002	25 (20,5 %) <i>p</i> = 0,002
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 8	16	39 <i>p</i> < 0,001	33 <i>p</i> = 0,001
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 30	0	27 <i>p</i> = 0,002	31 <i>p</i> = 0,004
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 54	0	26 <i>p</i> < 0,001	19 <i>p</i> < 0,001

Tableau 35 : Résultats d'efficacité de l'étude T46 (ACT 2) sur la colite ulcéreuse

	Placebo	Omyvence™	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Patients randomisés	n = 123	n = 121	n = 120
Paramètres			
Paramètre principal			

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

Dans les deux études, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de patients qui présentaient une réponse clinique, une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse dans les deux groupes traités par Omvyence™ que dans les groupes placebo (Tableau 36). 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 Omvyence™, comparativement aux groupes placebo.

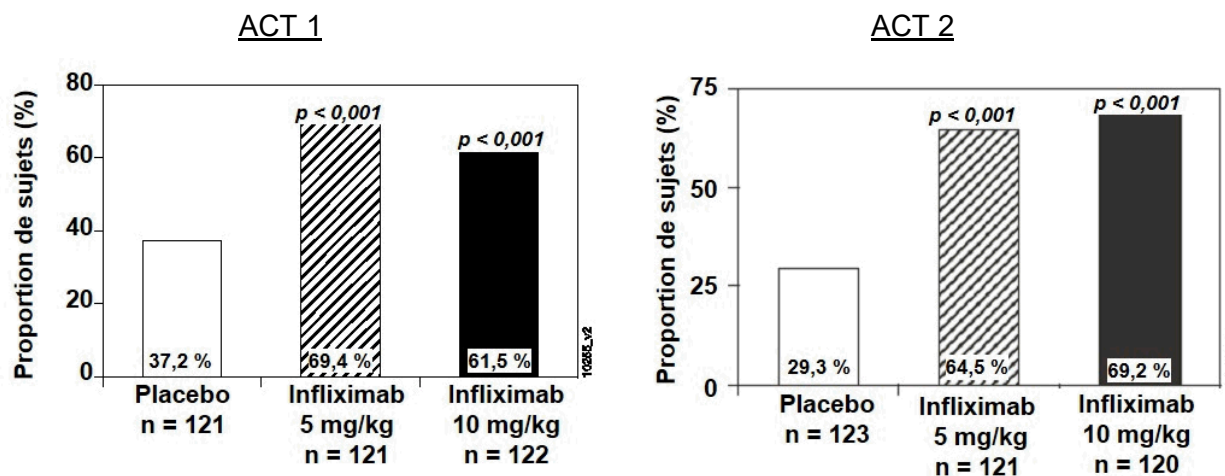


Figure 10 : Proportion de sujets randomisés présentant une réponse clinique à la semaine 8 (paramètre d'évaluation principal) dans des études ACT 1 et ACT 2

Lors des études ACT 1 et ACT 2, on a noté que les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'infliximab produisaient une réponse clinique à la semaine 30 chez une proportion significativement plus élevée de patients que dans les groupes placebo (Tableau 36). De plus, la proportion de patients ayant présenté 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 Omyvence™ que dans les groupes placebo.

Lors de l'étude ACT 1, la proportion de patients avec une réponse clinique à la semaine 54 et la proportion de patients présentant une réponse soutenue jusqu'à la semaine 54 (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54) étaient significativement plus importantes dans les groupes de patients traités par Omyvence™ que dans les groupes placebo (Tableau 36).

Tableau 36 : Proportion de sujets ayant présenté une réponse clinique et une réponse soutenue

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

Dans l'étude ACT 1, un total de 46,7 % des sujets a 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 Omyvence™. Le motif d'abandon des perfusions à l'étude le plus fréquent a été le manque d'efficacité qui s'est produit chez près de deux fois plus de patients sous placebo que de sujets traités par Omyvence™ (46,3 % vs 24,3 %, respectivement). Au total, dans l'étude ACT 2, 29,1 % des sujets ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude avant la semaine 22. Plus précisément, 45,5 % des sujets sous placebo et 20,7 % des sujets traités par Omyvence™ ont cessé de recevoir 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 qui s'est produit chez 32,5 % des patients sous placebo et chez 16,6 % des sujets traités par Omyvence™.

Dans les études ACT 1 et ACT 2, la réponse au traitement par Omyvence™ s'est révélée régulièrement supérieure, comparativement aux groupes placebo, comme en témoignent tous

les sous-scores Mayo aux semaines 8, 30 et 54 (ACT 1 seulement) ([Tableau 37](#)).

Tableau 37 : 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

	ACT 1			ACT 2		
	Omvylene™			Omvylene™		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
	(n = 121)	(n = 121)	(n = 122)	(n = 123)	(n = 121)	(n = 120)
Fréquence des selles						
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.
Rectorragie						
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.
Évaluation globale du médecin						
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.
Résultats endoscopiques						
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 Omvyence™ que dans les groupes placebo ($p \leq 0,003$ pour tous les éléments comparés) ([Tableau 38](#)). La rémission a persisté (c'est-à-dire qu'elle a été constatée aux semaines 8 et 30) chez plus de sujets traités par Omvyence™ que de sujets du groupe placebo. Parmi les sujets sous corticothérapie au début de l'étude, ceux qui avaient reçu Omvyence™ 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 Omvyence™ que chez ceux du groupe placebo. Environ deux fois plus de sujets du groupe sous Omvyence™ présentaient une rémission clinique à la semaine 54 et ont pu cesser la corticothérapie, comparativement aux sujets du groupe placebo (Tableau 38).

Tableau 38 : Proportion de sujets en rémission clinique, en rémission soutenue, ainsi qu'en rémission clinique et ayant pu abandonner la corticothérapie

	ACT 1			ACT 2		
	Placebo	Omvyence™		Placebo	Omvyence™	
		5 mg/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets randomisés	121	121	122	123	121	120
Sujets en rémission clinique à la semaine 8	14,9 %	38,8 %	32,0 %	5,7 %	33,9 %	27,5 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 30	15,7 %	33,9 %	36,9 %	10,6 %	25,6 %	35,8 %
Valeur de <i>p</i>		0,001	< 0,001		0,003	< 0,001
Sujets en rémission soutenue 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 de <i>p</i>		0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54	16,5 %	34,7 %	34,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,001	0,001			
Sujets en rémission soutenue 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 de <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 de <i>p</i>		0,030	0,125		0,010	< 0,001

	ACT 1			ACT 2		
	Placebo	Omyvence™		Placebo	Omyvence™	
		5 mg/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets en rémission clinique à la semaine 54 et ayant pu abandonner la corticothérapie	8,9 %	25,7 %	16,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,006	0,149	S.O.	S.O.	S.O.

On parlait de 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 10 mg/kg que dans les groupes placebo (Tableau 39). Par ailleurs, dans les deux études, le nombre de cas de cicatrisation était comparable entre les deux groupes Omyvence™, indépendamment de la dose administrée.

Tableau 39 : Proportion de sujets dont la muqueuse avait cicatrisé

Cicatrisation de la muqueuse ¹	ACT 1			ACT2		
	Placebo	Omyvence™		Placebo	Omyvence™	
		5 m/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets randomisés	121	121	122	123	121	120
À la semaine 8	33,9 %	62,0 %	59,0 %	30,9 %	60,3 %	61,7 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
À la semaine 30	24,8 %	50,4 %	49,2 %	30,1 %	46,3 %	56,7 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		0,009	< 0,001
À la semaine 54	18,2 %	45,5 %	46,7 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			
¹ 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 Omvyence™ 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 40). 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 des groupes Omvyence™ combinés et du groupe placebo). Tant à la semaine 8 qu'à la semaine 30 des études ACT 1 et ACT 2 et à la semaine 54 de l'étude ACT 1, l'amélioration des cotes sommaires attribuées aux composantes physique et mentale du SF-36 était plus marquée chez les sujets des groupes Omvyence™ combinés que dans le groupe placebo ($p \leq 0,044$ pour tous les éléments de comparaison) (Tableau 40).

Tableau 40 : 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	Omvyence™*, valeur de p	Placebo	Omvyence™*, valeur de p
Sujets randomisés	121	243	123	241
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

	ACT 1		ACT 2	
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 les groupes Omvyence™ combinés 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'Omvyence™ : 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 délai avant la première hospitalisation liée à la colite ulcéreuse s'est révélé plus long dans le groupe Omvyence™ 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 délai avant 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 à 5 mg/kg, 7,4 % (18/242) dans le groupe infliximab à 10 mg/kg et 14,8 % (36/244) dans le groupe placebo.

Colite ulcéreuse chez les patients pédiatriques

Tableau 41 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur la colite ulcéreuse chez les patients pédiatriques

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe et origine ethnique n (%)
T72	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte et à groupes parallèles	Perfusions intraveineuses d'infliximab de 5 mg/kg chez tous les patients aux semaines 0, 2 et 6. Les patients présentant une réponse clinique à la semaine 8 ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien à l'aide de perfusions intraveineuses d'infliximab 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 ans (6,0 – 17,0)	Sexe : garçons : 28 (46,7) filles : 32 (53,3) Origine ethnique : Blancs : 49 (81,7) Noirs : 5 (8,3) Asiatiques : 3 (5,0) Autre : 3 (5,0)

L'innocuité et l'efficacité d'Omyvence™ ont été évaluées dans une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte 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 modérément à sévèrement active (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique ≥ 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 % prenaient 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 infliximab à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les patients (au nombre de 15) qui n'avaient pas répondu à Omyvence™ 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 randomisés selon un rapport de 1:1, dans l'un des deux groupes de traitement d'entretien suivants : infliximab à 5 mg/kg administré toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46, ou infliximab à 5 mg/kg administré toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 42.

Un résumé des données démographiques des patients et de la méthodologie de l'étude pédiatrique sur la colite ulcéreuse est présenté au [Tableau 41](#).

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse clinique à la semaine 8, définie par une

baisse du score Mayo ≥ 30 % et ≥ 3 points, par rapport aux valeurs initiales, associée à une réduction ≥ 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]) 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.

Résultat de l'étude

Réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation de la muqueuse

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 qui obtenaient 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 ≤ 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 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 administrées à intervalles de 8 semaines.

La cicatrisation de la muqueuse était définie par un score endoscopique (appartenant au 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 révélant 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).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë et toxicité par administration de doses multiples

Comme le chimpanzé est la seule espèce affichant une réactivité croisée s'apparentant à celle des êtres humains, les études sur l'innocuité effectuées chez cet animal fournissent les données les plus pertinentes concernant l'innocuité de l'administration d'infliximab à des êtres humains. Bien que l'infliximab n'inhibe pas le TNF α 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 ≥ 10 mg/kg et de 7 doses quotidiennes ≥ 10 mg/kg/jour. Ces modifications ne sont pas imputables aux effets pharmacodynamiques de l'anticorps, car l'infliximab ne neutralise pas la cytotoxicité du TNF α 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 observés chez le rat ne peuvent pas s'appliquer aux êtres humains.

Plusieurs études portant sur l'innocuité de l'infliximab ont été réalisées chez des chimpanzés. Les résultats de ces études ont montré que l'infliximab 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, 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 pouvant atteindre 30 mg/kg, soit 6 fois la dose unique proposée chez les êtres humains (5 mg/kg), pouvaient être administrées sans entraîner de signes manifestes de toxicité. En outre, l'infliximab a été administré à des chimpanzés à des doses uniques pouvant atteindre 30 mg/kg, jusqu'à concurrence d'une dose totale de 90 mg/kg (dose de 30 mg/kg X 3), 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 les êtres humains 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 grave (dose de 5 mg/kg X 5) à des intervalles de 8 semaines.

Comme le chimpanzé est la seule espèce qui affiche une réactivité croisée à l'égard de l'infliximab, une étude de toxicité de six mois a été réalisée chez des souris à l'aide de l'anticorps monoclonal anti-TNF α murin (cV1q), un analogue murin de l'anti-TNF α 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, le niveau sans effet nocif observé « NOAEL » (*No Observed Adverse*

Effect Level) est supérieur à 40 mg/kg. La portée clinique des résultats des études de toxicité réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF α propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine.

Cancérogénicité

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

On n'a pas effectué d'études non cliniques relatives aux effets toxiques de l'infliximab sur la reproduction et le développement, car la réactivité croisée interespèces de l'infliximab 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 au recueil de données pertinentes sur le potentiel de production d'effets néfastes de l'infliximab sur la reproduction ou le développement chez les êtres humains.

Des études exhaustives de toxicité sur le développement ont été réalisées chez la souris à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-TNF α murin (cV1q). Analogue à l'infliximab, cet anticorps de substitution se fixe spécifiquement au TNF α 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 α propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. L'infliximab ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir [7.1.1 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 (un maximum de 14 jours), 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 (délai 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 α propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. L'infliximab ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Toxicologie particulière

Tolérance locale

On a évalué le pouvoir irritant local de l'infliximab à une concentration de 5 mg/mL chez des lapins après une perfusion unique (3 heures) par voie intraveineuse, ou encore après administration intramusculaire ou sous-cutanée. Les résultats obtenus avec ces trois voies d'administration ont montré que l'infliximab était bien toléré et qu'il ne produisait pas d'irritation pouvant être considérée comme cliniquement significative. L'infliximab 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 [4.4 Administration](#)). Par conséquent, la concentration d'infliximab (5 mg/mL) et la durée de la perfusion (3 heures) évaluées dépassaient celles qui sont recommandées chez les êtres humains.

Réponse de l'hôte à l'infliximab

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

Réactivité croisée *in vitro* avec des tissus humains

Deux études portant sur la réactivité croisée *in vitro* ont été effectuées sur des spécimens sains de tissus d'humains adultes. Dans la première étude, on a observé des réactions dans les cellules de Kupffer du foie, dans les macrophages des ganglions lymphatiques ainsi que dans des cellules mononucléées de la peau et des reins. Les réactions observées dans ces organes étaient attendues et ont été considérées comme physiologiques en raison de la présence de TNF α 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. 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 α . On n'a observé aucune réaction croisée imprévue faisant intervenir d'autres cellules et tissus.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**OMVYENCE**[™] **Infliximab pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Omyence**[™] 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 **Omyence**[™] sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment le sepsis, 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 Omvyence™ et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections. Avant d'entreprendre un traitement par Omvyence™, 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 Omvyence™, vous devez en avertir votre médecin immédiatement.
- Avant de commencer un traitement par Omvyence™, vous devez 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 un risque d'être atteint de tuberculose. Dans ce cas, votre médecin vous fera faire des examens pour dépister la présence de tuberculose et vous demandera peut-être de commencer un traitement contre la tuberculose avant de recevoir un traitement par Omvyence™.
- Le traitement par Omvyence™ doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave ou d'un sepsis. 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 Omvyence™ ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion. Si vous devez avoir une chirurgie, vous devez indiquer au médecin que vous avez pris Omvyence™.
- 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 Omvyence™. Certains patients qui ont été traités par des anti-TNF, y compris Omvyence™, ont développé 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 et la majorité d'entre eux étaient atteints de 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 eu ou si vous développez un lymphome ou tout autre cancer pendant le traitement par Omvyence™, vous devez en informer votre médecin.

Pourquoi Omvyence™ est-il utilisé?

Omvyence™ 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 Omvyence™ parce que vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active. Votre médecin a choisi de traiter votre spondylarthrite ankylosante par Omvyence™ parce que votre réponse aux autres traitements n'est pas satisfaisante ou parce que vous ne les tolérez pas.

Omvyence™ 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 Omvyence™ parce que votre maladie est encore active malgré les autres traitements que vous avez reçus.

Omvyence™ est aussi utilisé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif. Votre médecin a choisi de traiter votre rhumatisme psoriasique par Omvyence™ parce que votre maladie est encore active malgré les autres traitements que vous avez reçus.

Omvyence™ est aussi utilisé chez les adultes, les enfants et les adolescents atteints d'une forme modérée à sévère de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Votre médecin a choisi de traiter votre maladie de Crohn ou votre colite ulcéreuse par Omvyence™ parce que votre maladie est encore active malgré les autres traitements que vous avez reçus.

Comment Omvyence™ 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 α). L'ingrédient actif d'Omvyence™ est appelé « infliximab ». L'infliximab est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui reconnaît d'autres protéines uniques avec lesquelles il se lie. L'infliximab se lie au TNF α et le neutralise. L'infliximab est fabriqué à partir de protéines humaines et de protéines de souris.

Omvyence™ est un médicament qui agit sur le système immunitaire. Omvyence™ peut réduire la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections.

Quels sont les ingrédients d'Omvyence™ ?

Ingrédient médicinal : infliximab

Ingrédients non médicinaux : phosphate de sodium dibasique dihydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80 et saccharose. Omvyence™ ne renferme aucun agent de conservation.

Omvyence™ se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Omvyence™ est offert sous forme de concentré lyophilisé pour injection intraveineuse. Il se présente en fioles à usage unique emballées individuellement, chacune contenant 100 mg d'infliximab.

Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Informez tous les médecins qui vous prodiguent des soins que vous recevez Omvyence™.

N'utilisez pas Omvyence™ dans les cas suivants :

- si vous avez une infection sévère, comme un sepsis (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave, vous ne devez pas recevoir Omvyence™.
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère, vous ne devez pas recevoir Omvyence™.
- si vous êtes allergique à l'infliximab ou à tout autre ingrédient d'Omvyence™ (polysorbate 80, phosphate de sodium et saccharose) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique aux protéines de souris, vous ne devez pas recevoir Omvyence™.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Omvyence™, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement par Omvyence™, 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), contactez immédiatement un 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 d'Omvyence™. Les symptômes peuvent comprendre gêne ou douleur à la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissement, évanouissement, transpiration, nausées, vomissement, martèlement ou palpitation dans la poitrine et/ou battement cardiaque rapide ou lent. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Réactions allergiques immédiates : Certains patients sous Omvyence™ ont eu des réactions allergiques, y compris une réaction 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 artérielle basse ou élevée. Votre médecin pourrait décider de mettre fin à votre traitement par Omvyence™ en présence de réactions sévères. Il peut également vous prescrire des médicaments pour traiter ces réactions.
- Réactions allergiques retardées : Certaines réactions allergiques peuvent survenir 3 à 12 jours après la reprise du traitement par Omvyence™. Les symptômes de ces réactions retardées peuvent être des douleurs musculaires ou articulaires accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin, s'ils apparaissent.
- Maladies du système nerveux : Si vous êtes atteint d'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 les mouvements de vos yeux sont limités ou douloureux, ou que vous avez une perte de la sensibilité au front ou une perte de la vision (syndrome de l'apex orbitaire), ou des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vision, vous devez en informer votre médecin. Certains patients traités par Omvyence™ ont signalé une aggravation de la maladie du système nerveux dont ils sont atteints.
- Maladie auto-immune : Certains patients traités par Omvyence™ ont signalé l'apparition

de symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre médecin dès que vous présentez 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 sensible au soleil sur les joues ou les bras. Votre médecin évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement par Omvyence™.

- Lésions au foie : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités par Omvyence™. Les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes sont les suivants : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), coloration brun foncé de l'urine, douleur du côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue (épuisement). Contactez immédiatement 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 associés à un médicament qui rendent la peau sensible à la lumière) pour un psoriasis, informez-en votre médecin. Dans les études cliniques, des cancers de la peau ont été observés plus fréquemment chez des personnes ayant déjà reçu une photothérapie.
- Problèmes sanguins : Dans certains cas, des patients traités par des agents anti-TNF pourraient présenter un faible nombre de cellules sanguines, y compris un nombre de globules blancs sévèrement diminué. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante ou des infections, des saignements ou des ecchymoses (bleus), contactez immédiatement votre médecin.
- Accident vasculaire cérébral : Certains patients ont présenté un accident vasculaire cérébral dans les 24 heures, environ, suivant leur perfusion d'Omvyence™. 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 soudaine 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 un mal de tête soudain et intense.
- Hépatite B : Un traitement par des agents anti-TNF comme Omvyence™ peut entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B chez les personnes porteuses de ce 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 Omvyence™. Votre médecin devra vous faire faire une analyse de sang pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par Omvyence™.
- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le médecin que vous avez reçu Omvyence™. On ignore si des médicaments comme Omvyence™ peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par Omvyence™. 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 de mettre à jour vos vaccins selon le calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement par Omvyence™.
- 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 personnes en mesure de procréer : Si vous recevez un traitement par Omvyence™, 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'Omyvence™. Si vous croyez être enceinte, si vous allaitez ou si vous envisagez une grossesse, dites-le à votre médecin. Il vous aidera à décider si vous devez, ou non, recevoir Omyvence™.

Si vous avez un enfant et que vous avez reçu Omyvence™ 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), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant.

Si vous avez reçu Omyvence™ pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Avant de faire vacciner votre enfant, il est important d'informer son médecin ainsi que ses autres professionnels de la santé de votre traitement par Omyvence™, notamment dans le cas de vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. L'administration du vaccin BCG au cours des 12 mois après la naissance à l'enfant dont la mère a reçu Omyvence™ pendant sa grossesse pourrait entraîner une infection chez le nouveau-né, avec de graves complications, y compris le décès. Pour les autres types de vaccins, vous devez en parler à votre médecin.

Si vous allaitez, il est important que vous informiez les médecins et tous les professionnels de la santé de votre enfant de votre traitement par Omyvence™ avant qu'il ne reçoive un quelconque vaccin. Votre enfant ne doit pas recevoir un vaccin vivant alors que vous l'allaitiez, à moins que son médecin vous le recommande.

Une baisse importante du nombre de globules blancs a aussi été signalée chez des nourrissons nés de mères traitées avec Omyvence™ pendant leur grossesse. Si votre enfant a de la fièvre ou des infections en continu, contactez immédiatement le médecin de votre enfant.

On ignore si Omyvence™ peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard.

- Intervention chirurgicale programmée

Autres mises en garde

L'apparition d'une forme de cancer du sang appelée « lymphome » chez des patients traités par Omyvence™ ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population générale. 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 très active, 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 Omyvence™ ont développé certains types de cancer de la peau. Si vous remarquez des changements d'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 Omyvence™ pour une polyarthrite rhumatoïde. Le médecin pourra recommander de continuer à effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus aux femmes sous Omyvence™, y compris à celles âgées de plus de 60 ans.

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 Omvyence™. Si vous êtes atteint de MPOC, vous devez consulter votre médecin pour savoir si Omvyence™ vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Omvyence™ :

- Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps que votre traitement par Omvyence™, 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 Omvyence™ comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent causer des effets secondaires. Aucune étude particulière n'a porté sur les interactions entre Omvyence™ et les autres médicaments. Les patients qui ont participé aux études portant sur Omvyence™ recevaient aussi des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA), du méthotrexate (MTX) et des aminosalicylés. On a remarqué que ceux qui prenaient des immunosuppresseurs, comme le méthotrexate, les corticostéroïdes, la mercaptopurine et l'azathioprine, avaient moins de risque d'avoir des réactions allergiques durant la perfusion d'Omvyence™.
- Assurez-vous en particulier d'informer votre médecin si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). Omvyence™ ne doit pas être pris en même temps que l'anakinra ou l'abatacept.
- Si vous donnez naissance à un bébé ou si vous l'allaitez alors que vous recevez un traitement par Omvyence™, informez le médecin de votre enfant de votre traitement par Omvyence™ avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

Comment utiliser Omvyence™?

Omvyence™ vous sera administré par un professionnel de la santé, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine de votre bras. Ce mode d'administration est une perfusion. Pour les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, la perfusion durera environ 2 heures. Pour les enfants atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la perfusion durera environ 2 heures. Pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, les 3 premières perfusions seront administrées sur une période d'environ 2 heures, puis après la troisième perfusion consécutive administrée sur une période de 2 heures, le 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'Omyvence™;
- reporte votre traitement par Omyvence™ si vous devez avoir une intervention chirurgicale (intervention chirurgicale programmée).

Les lieux où vous recevrez votre perfusion :

Votre médecin décidera du lieu où vous recevrez votre perfusion. Le réseau BioAdvance® a été établi afin de faciliter l'administration d'Omyvence™. Il offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du réseau BioAdvance® est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement pour l'administration des perfusions d'Omyvence™. Pour toute question, veuillez contacter votre médecin.

Dose habituelle

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Omyvence™ 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. Omyvence™ doit être administré avec du méthotrexate.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée d'Omyvence™ est d'une perfusion initiale, suivie de perfusions supplémentaires 2 et 6 semaines après l'administration de la première dose, puis d'une perfusion toutes les 6 à 8 semaines.

Maladie de Crohn et maladie de Crohn avec fistulisation

Adultes

Pour le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active, la dose recommandée d'Omyvence™ 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 incomplète, on peut envisager d'augmenter la dose jusqu'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'Omyvence™.

Enfants (9 ans et plus)

Chez les enfants atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active, la dose recommandée d'Omyvence™ 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 Omyvence™ 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 Omvyence™ 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'Omvyence™.

Enfants (6 ans et plus)

Chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active, la dose recommandée d'Omvyence™ 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'Omvyence™ 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. Si vous ne répondez pas au traitement au bout de 24 semaines, aucune autre perfusion d'Omvyence™ ne vous sera donnée.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'Omvyence™ 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. 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'Omvyence™ ne vous sera donnée.

Surdose

Des doses uniques 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 qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu trop d'Omvyence™, contactez immédiatement 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 d'aller à un rendez-vous pour recevoir votre perfusion d'Omvyence™ ou si vous manquez un tel rendez-vous, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Omvyence™ ?

Lorsque vous recevez Omvyence™, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Certains patients ont dû arrêter leur traitement par Omvyence™ 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 fréquents 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.

Omyvence™ pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements pourraient survenir à la suite de l'administration de Omyvence™.

Les enfants et les adolescents qui ont pris Omyvence™ 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 fréquents observés chez les enfants atteints de colite ulcéreuse comprenaient : toux et symptômes du rhume (y compris mal de gorge), douleur d'estomac, fièvre, maux de tête et anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang). Parmi les patients qui ont pris Omyvence™ pour le traitement de la colite ulcéreuse dans le cadre d'études cliniques, un plus grand nombre d'enfants que d'adultes ont présenté des infections, y compris des infections de la vessie, des infections cutanées et la bronchite.

Omyvence™ peut causer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Vous devez prévenir votre médecin dès que vous présentez un des effets mentionnés dans ce feuillet ou tout autre effet secondaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
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'Omyvence™ ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaisons), une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine et une tension artérielle élevée ou basse. Certains symptômes peuvent aussi apparaître 3 à 12 jours après la		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
perfusion d'Omvyence™, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.			
PEU FRÉQUENT			
Atteinte du foie : parmi les signes de problèmes de foie, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urine de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue (épuisement).		✓	
Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous étiez atteint d'insuffisance cardiaque congestive (une maladie du cœur), votre médecin devra vous surveiller de près. Apparition ou aggravation de symptômes liés à votre maladie du cœur, y compris l'essoufflement et l'enflure des chevilles ou des pieds.		✓	
Problèmes sanguins : symptômes de fièvre qui persistent, bleus ou saignements survenant très facilement, grande pâleur.		✓	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (y compris devenir aveugle), les crises convulsives, 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 ou si vous développez un lymphome ou un autre type de cancer, y compris		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
un cancer de la peau, pendant le traitement par Omvyence™.			
Lupus : Parmi les symptômes possibles, on compte les sensations de gêne ou de douleur dans la poitrine qui persistent, l'essoufflement, les douleurs aux articulations, ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'intensifie au soleil.		✓	
Réactions immunitaires paradoxales induites par le médicament : apparition de nouveaux symptômes inflammatoires touchant la peau et/ou d'autres organes et étant à l'opposé de ce qui devrait se produire avec la prise de ce médicament. Ces nouveaux symptômes peuvent comprendre, entre autres : éruptions cutanées, petites « bosses » remplies de pus qui peuvent se propager sur tout le corps, essoufflement, engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps ou fièvre qui persiste.		✓	
RARE			
Problèmes de peau : éruptions cutanées y compris rougeur, démangeaisons, peau qui pèle et ampoules (cloques). Petites bosses remplies de pus qui peuvent se propager sur tout le corps, parfois accompagnées d'une fièvre (pustulose exanthématique aiguë généralisée). Éruption cutanée rougeâtre-violet qui démange et/ou des lignes filamenteuses blanc-gris sur les membranes		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
muqueuses (réactions lichénoïdes).			
Problèmes aux poumons : apparition ou aggravation d'un essoufflement.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Omyvence™ se conserve dans l'emballage d'origine au réfrigérateur jusqu'à son utilisation. Ne pas utiliser après la date de péremption du produit réfrigéré imprimée sur la boîte. Sur le lieu de reconstitution, et sur ce lieu uniquement, Omyvence™ peut aussi être conservé dans la boîte d'origine, à l'extérieur du réfrigérateur, jusqu'à un maximum de 30 °C pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date de péremption du produit réfrigéré imprimée sur la boîte. Dans ce cas, écrire la date de péremption du produit non réfrigéré sur la boîte (mois/année) et ne pas remettre au réfrigérateur. Jeter le médicament s'il n'a pas été utilisé à la nouvelle date de péremption ou à la date de péremption imprimée sur la boîte, selon la date la plus proche. Le médicament 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. Le médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption.

Pour en savoir plus sur Omyvence™ :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (innovativemedicine.jnj.com/canada) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Pour obtenir des renseignements concernant le réseau BioAdvance[®], contactez Janssen Inc. au 1-800-567-3331.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : avril 2025

© Johnson & Johnson et ses filiales 2025

Marques de commerce utilisées sous licence.
Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.