

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **RENFLEXIS®**

Infliximab pour injection

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

Norme reconnue

Modulateur de la réponse biologique

SAMSUNG BIOEPIS
76, Songdogyoyuk-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
21987

Distribué par :
Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada, H9H 4M7

Date d'approbation initiale :
1^{er} décembre 2017

Date de révision :
10 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 290000

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques	09-2023
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement	09-2023

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques	8
4.2 Dose recommandée et modification posologique	8
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
Généralités	13
Risque d'infections	13
Cancérogenèse et mutagenèse	15
Cardiovasculaire	17
Conduite de véhicules et utilisation de machines	17
Hématologique	17
Hépatique/biliaire/pancréatique	18
Immunitaire	18
Neurologique	21
Considérations périopératoires	21
Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	21
7.1 Populations particulières	22
7.1.1 Femmes enceintes	22
7.1.2 Allaitement	22
7.1.3 Enfants	23
7.1.4 Personnes âgées	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	24
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	24
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	45
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	47
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	48
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	49
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	50
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	51
9.3	Interactions médicament-comportement.....	51
9.4	Interactions médicament-médicament.....	51
9.5	Interactions médicament-aliment.....	52
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	52
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	52
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	52
10.1	Mode d'action.....	52
10.2	Pharmacodynamie	53
10.3	Pharmacocinétique.....	54
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	56
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	56
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	57
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	57
14	ESSAIS CLINIQUES	57
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	57
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	106
	Toxicité générale.....	106
16.5	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives	109
16.5.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	109
16.5.2	Toxicologie comparative.....	111
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	111
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	112



Infliximab pour injection

RENFLEXIS® (INFLIXIMAB POUR INJECTION) EST UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE BIOSIMILAIRE À REMICADE® (INFLIXIMAB). UN BIOSIMILAIRE EST UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE QUI A ÉTÉ AUTORISÉ SUR LA BASE D'UNE DÉMONSTRATION DE SIMILARITÉ À UNE VERSION PRÉALABLEMENT AUTORISÉE AU CANADA, CONNU COMME LE MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'approbation des indications repose sur la similitude entre Renflexis® et le médicament biologique de référence Remicade®.

Renflexis® (infliximab pour injection) est indiqué :

- en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde 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 standards;
- 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 la maladie de Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement par corticostéroïdes et/ou aminosalicylés. Renflexis® 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 la 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 de Renflexis® 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 de Renflexis® 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, Renflexis® 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.

Renflexis® ne doit être employé 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 Renflexis®.

1.1 Enfants

Enfants (6 à 17 ans) : Renflexis® 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 la maladie de Crohn active de forme modérée à grave qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard. Renflexis® 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 active de forme modérée à grave 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 la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab pour injection 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 la maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-mercaptopurine (6-MP), d'azathioprine (AZA) ou de méthotrexate (MTX) [voir [1 INDICATIONS](#), [7.1.3 Enfants](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn, de même que chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection 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 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : D'après les résultats des études cliniques, l'utilisation de l'infliximab pour injection chez les personnes âgées ne serait associée à aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité.

Dans le cadre d'études cliniques portant sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (ATTRACT) et du psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, comparativement aux patients plus jeunes, la fréquence d'événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités avec l'infliximab pour injection que dans les groupes témoins. La population des études cliniques portant sur l'utilisation de l'infliximab pour injection 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 différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. Les infections étant en général plus fréquentes dans la population âgée, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques. Infections](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Renflexis® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Dans les cas d'infections graves comme le sepsis, les abcès, la tuberculose et les 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. Cardiovasculaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques. Insuffisance cardiaque congestive](#)).
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab pour injection, à d'autres protéines murines ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'INFECTIONS

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

Avant d'entreprendre un traitement avec Renflexis®, on doit évaluer le risque de tuberculose, y compris la forme latente, chez le patient. Cette évaluation devra inclure une anamnèse détaillée de la tuberculose chez le patient ou de ses contacts antérieurs possibles avec la tuberculose et ses traitements immunosuppresseurs précédents et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, c'est-à-dire l'intradermoréaction à la tuberculine et la radiographie pulmonaire (au besoin), devront être réalisés chez tous les patients³. Il faut rappeler aux prescripteurs le risque d'obtenir de faux négatifs avec l'intradermoréaction à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés. En présence de tuberculose latente, le traitement de cette affection doit être instauré avant de commencer un traitement avec Renflexis® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'infections](#)).

Lymphome hépatosplénique à cellules T

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement avec de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF ou juste avant. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement avec de l'infliximab pour injection sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir [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 au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection (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, à moins d'indication contraire dans la section [4.4 Administration](#).

Tous les patients qui reçoivent Renflexis® 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 dans les essais cliniques, Réactions liées à la perfusion](#)).

Le réseau de perfusion Harmony par Organon™ a été établi dans le but de faciliter l'administration de Renflexis®. Ce réseau comprend des cliniques réparties dans tout le Canada, dont le personnel inclut des professionnels de la santé qualifiés et spécialement formés pour l'administration des perfusions de Renflexis®. Vous pouvez obtenir de l'information sur le réseau de perfusion Harmony par Organon™ en communiquant avec Harmony par Organon™ au : 1-866-556-5663.

4.2 Dose recommandée et modification 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 de Renflexis® est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg, 2 et 6 semaines après l'administration de la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Renflexis® doit être administré avec du méthotrexate. En cas de réponse insatisfaisante, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg et/ou de traiter le patient aussi souvent que toutes les 4 semaines. On ignore la durée de traitement nécessaire à l'obtention d'une réponse après l'augmentation de la dose.

Toutefois, des doses plus élevées d'infliximab pour injection 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 de Renflexis® 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 de Renflexis® chez les adultes et les patients pédiatriques (≥ 6 ans) atteints de colite ulcéreuse active de forme modérée à grave, 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 pour injection et

des titres d'anticorps anti-infliximab pour injection doit être prise en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

Maladie de Crohn

Adultes

Pour le traitement de la maladie de Crohn active de forme modérée à grave, la dose recommandée de Renflexis® est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Dans le cas des patients dont la réponse demeure insatisfaisante, on peut envisager d'augmenter la dose 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 pour injection et des titres d'anticorps anti-infliximab pour injection doit être prise en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

La dose recommandée de Renflexis® 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 au traitement à la semaine 14 sont peu susceptibles d'y répondre même si l'on continue à leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement avec Renflexis® 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 de Renflexis® à 10 mg/kg peut être envisagée. Dans l'essai clinique ACCENT II, parmi les patients qui ne répondaient plus au traitement avec l'infliximab pour injection avec une dose de 5 mg/kg mais qui ont répondu de nouveau suite à 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 de Renflexis® chez les patients pédiatriques (≥ 9 ans) atteints de la maladie de Crohn active de forme modérée à grave est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Les patients qui n'auront pas répondu au traitement à la semaine 14 sont peu susceptibles d'y répondre même si l'on continue à leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement avec Renflexis® chez ces patients.

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis en plaques

La dose recommandée de Renflexis® 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 de Renflexis® ne doit être administrée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

4.3 Reconstitution

Tableau – Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
100 mg, sous forme de poudre lyophilisée	10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP	250 mL Une fois la solution reconstituée, elle doit être de nouveau diluée avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP pour obtenir un volume total de 250 mL.	Entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion de Renflexis® dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution sauf si la perfusion de Renflexis® est préparée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

4.4 Administration

Utiliser une technique aseptique.

Les fioles de Renflexis® 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 devrait être comprise entre 0,4 et 4 mg/mL. Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion de Renflexis® dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles de Renflexis® nécessaires. Chaque fiole de Renflexis® contient 100 mg d'infliximab pour injection. Calculer le volume total de solution Renflexis® reconstituée nécessaire.
2. Reconstituer le contenu de chaque fiole de Renflexis® 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 cinq minutes. La solution doit être incolore à jaune pâle et opalescente; l'infliximab pour injection étant une protéine, quelques particules translucides peuvent se former. Si des particules opaques, une décoloration ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.

3. Diluer le volume total de la solution Renflexis® 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 de verre ou d'un sac pour perfusion de 250 mL contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, le volume équivalant au volume de la solution Renflexis® reconstituée nécessaire. Ajouter lentement le volume total de la solution Renflexis® reconstituée au flacon ou au sac pour perfusion de 250 mL. Mélanger délicatement.
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 avec Renflexis®. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont bien toléré les 3 premières perfusions de Renflexis® 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 [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Réactions liées à la perfusion](#) et [14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Polyarthrite rhumatoïde](#)). 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 de Renflexis® 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 dans les essais 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 n'est pas utilisée, elle ne doit pas être conservée 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 qu'ils ne sont pas décolorés. Si des particules opaques, une décoloration 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 de Renflexis® avec d'autres agents n'a été réalisée. Renflexis® ne doit donc pas être administré en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.

4.5 Dose oubliée

Il faut demander aux patients qui oublient ou manquent un rendez-vous pour recevoir Renflexis® de prendre un autre rendez-vous le plus tôt possible pour déterminer quand ils recevront leur dose de Renflexis®.

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, 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.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour solution/ 100 mg/fiole	<i>Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80, et sucrose</i>

Renflexis® (infliximab pour injection) se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche stérile pour perfusion intraveineuse. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab pour injection, 500 mg de sucrose, 0,5 mg de polysorbate 80, 6,30 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté et 1,20 mg de phosphate de sodium dibasique heptahydraté. Renflexis® ne renferme aucun agent de conservation.

Le concentré lyophilisé Renflexis® (infliximab pour injection) pour injection intraveineuse est offert en fioles à usage unique de 20 mL emballées individuellement. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab pour injection.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'**ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** de la section 3.

Généralités

Renflexis® 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 inscrits) 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. De nombreux cas d'infections graves chez des patients traités avec l'infliximab pour injection se sont déclarés chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, un facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, était susceptible de les prédisposer aux infections.

Renflexis® 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 Renflexis® 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 avec Renflexis® 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 avec Renflexis® s'impose (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Infections).

Des cas d'histoplasmose, de coccidioïdomycose, de blastomycose, de listériose, de pneumocystose et de tuberculose ont été signalés chez des patients recevant de l'infliximab pour injection. Dans le cas des patients ayant résidé ou voyagé dans des régions où l'histoplasmose, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sévit à l'état endémique, il importe de bien peser les risques en regard des avantages du traitement avec Renflexis® avant d'instaurer ou de poursuivre celui-ci.

Infections fongiques invasives

Lorsqu'une affection généralisée grave survient chez des patients traités avec Renflexis®, 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 de détection des antigènes et des 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 infliximab pour injection au cours et après un traitement pour une tuberculose latente. Les patients traités avec Renflexis® 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 avec Renflexis®, 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 avec l'infliximab pour injection. On doit envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement avec Renflexis® chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose active ou latente et chez qui un 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'histoplasmosse, la légionellose, la listériose, la pneumocystose et la tuberculose, ont été signalées lors de traitements au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. La forme disséminée de la maladie était plus fréquente que la forme localisée.

Administration concomitante d'un inhibiteur du TNF- 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 de Renflexis® et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante de Renflexis® 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 de Renflexis® 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 de Renflexis® et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections que Renflexis®. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Renflexis® en concomitance avec ces agents biologiques en raison du risque accru d'infection.

Changement d'agent biologique

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

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 avec des agents anti-TNF (instauration du traitement avant ou à l'âge de 18 ans), y compris l'infliximab pour injection. Environ la moitié de ces cas étaient des lymphomes, y compris des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens. Parmi les autres cas, on comptait diverses affections malignes, dont certaines étaient des affections malignes rares habituellement associées à une immunosuppression, et des affections malignes qui ne sont pas observées généralement chez les enfants et les adolescents. Les affections malignes sont survenues après une période médiane de 30 mois (intervalle de 1 à 84 mois) suivant l'administration de la première dose du traitement au moyen d'inhibiteurs du TNF. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation du produit et proviennent de diverses sources, y compris de registres et de rapports de pharmacovigilance post-commercialisation signalés de façon spontanée.

Lymphome

Des lymphomes ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'agents anti-TNF, y compris l'infliximab pour injection. Au cours des études cliniques, l'incidence des lymphomes a été plus élevée chez les patients traités avec l'infliximab pour injection que l'incidence escomptée dans la population en général. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la 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 de développer des 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

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque

tous ces patients avaient reçu un traitement avec de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF ou juste avant. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement avec l'infliximab pour injection sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et la plupart d'entre eux ont été rapportés chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont également été signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui prenaient de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, mais qui n'étaient pas traités avec l'infliximab pour injection. Avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement avec Renflexis® chez un patient qui reçoit un immunosuppresseur tel que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, il faut évaluer avec soin le besoin de poursuivre le traitement immunosuppresseur en fonction des risques potentiels liés au traitement concomitant. Le lien de causalité entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement avec Renflexis® demeure incertain.

Leucémie

Des cas de leucémie aiguë et chronique ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'affections faisant l'objet d'autres indications ayant utilisé un inhibiteur du TNF après commercialisation. Même en l'absence de traitement au moyen d'inhibiteurs du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient présenter un risque plus élevé (environ 2 fois plus élevé) de développer 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 l'infliximab pour injection, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes (autres qu'un lymphome et qu'un cancer de la peau [à l'exception des mélanomes]) chez les patients recevant ces anti-TNF que chez les sujets témoins (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs](#)). Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les sujets recevant de l'infliximab pour injection était semblable à celui escompté dans la population en général, tandis qu'il était plus bas que celui escompté chez les sujets témoins.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de l'infliximab pour injection 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 infliximab pour injection que chez les sujets témoins. Tous ces patients avaient des antécédents de tabagisme lourd.

Cancer du col de l'utérus

Une étude de cohorte rétrospective menée dans la population générale à partir de données des registres médicaux nationaux suédois a montré une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées avec l'infliximab pour injection comparativement aux patientes qui n'ont jamais reçu d'agents biologiques ou à la population en général, y compris chez les femmes de plus de 60 ans. Le lien de causalité entre l'infliximab pour injection et le cancer du col de l'utérus ne peut pas être écarté. Le dépistage de ce cancer doit avoir lieu périodiquement chez les femmes traitées avec Renflexis®, y compris chez celles 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 au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). 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 les mélanomes, notamment les patients ayant fait l'objet d'un traitement prolongé au moyen de la photothérapie. Au cours de la phase d'entretien des études cliniques sur l'infliximab pour injection, les cas de cancer de la peau autres que les mélanomes étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités au moyen de la photothérapie (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs](#)).

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans le développement des 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 dans les essais cliniques, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs](#)).

Aucune étude à long terme permettant d'évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab pour injection chez l'animal n'a été effectuée. On n'a pas observé d'effet clastogène lors de l'épreuve du micronoyau réalisée *in vivo* chez la souris ni d'effet mutagène lors du test d'Ames réalisé au moyen de *Salmonella* et d'*Escherichia coli*. Une analyse effectuée au moyen de lymphocytes humains n'a mis en lumière aucune aberration chromosomique. Des études de tumorigénicité réalisées chez des souris présentant une carence en TNF- 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 ou d'activation des tumeurs.

Cardiovasculaire

Des doses supérieures à 5 mg/kg ne doivent pas être administrées à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Renflexis® 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 avec Renflexis® ne doit pas être poursuivi en cas d'apparition de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation de tels symptômes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Insuffisance cardiaque congestive](#)).

Les résultats d'une étude randomisée évaluant l'utilisation de l'infliximab pour injection 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 ayant reçu un traitement avec l'infliximab pour injection à la dose de 10 mg/kg et un taux plus élevé d'événements indésirables cardiovasculaires chez les patients ayant reçu des doses de 5 et de 10 mg/kg.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Renflexis® 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 Renflexis®.

Hématologique

Des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombocytopénie ont été signalés chez des patients recevant un traitement au moyen d'inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab pour injection. On doit faire preuve de prudence quand des patients sous Renflexis® présentent ou ont présenté antérieurement des cytopénies importantes. 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, ecchymose, saignement, pâleur). Si d'importantes anomalies hématologiques sont confirmées, l'arrêt du traitement avec Renflexis® doit être envisagé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, 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 de foie ou un décès se sont produits. Aucun lien de cause à effet n'a été établi entre ces événements et l'utilisation de l'infliximab pour injection. Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique doivent être examinés afin de déterminer s'il y a ou non une atteinte hépatique. En présence d'une jaunisse ou d'une hausse des taux d'ALAT correspondant à au moins 5 fois la limite supérieure normale, le traitement avec Renflexis® 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 avec l'infliximab pour injection qui étaient des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (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 avec des immunosuppresseurs, y compris Renflexis®. 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 avec Renflexis® et surveillés de près pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement.

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, Renflexis® 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 de l'infliximab pour injection a été associée à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. Ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et/ou le bronchospasme, l'œdème laryngé, l'œdème pharyngé et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab pour injection ou au cours des 2 heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des réactions évoquant la maladie sérique ont été observées 3 à 12 jours après la perfusion chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de polyarthrite rhumatoïde qui avaient repris un traitement avec l'infliximab pour injection après une longue interruption. Les symptômes associés à ces réactions comprennent la fièvre, les éruptions cutanées, les céphalées, les maux de gorge, les myalgies, les polyarthralgies, l'œdème du visage et des mains et la dysphagie. Ces réactions ont été associées à une hausse marquée des titres d'anticorps dirigés contre l'infliximab pour injection, à une baisse des concentrations sériques de l'infliximab pour injection sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Le traitement avec Renflexis® 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 (p. ex., de l'acétaminophène, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et/ou de l'épinéphrine) (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Réactions liées à la perfusion](#)).

Au cours des études cliniques, l'infliximab pour injection a parfois été réadministré dans les 14 semaines suivant la dernière perfusion. Le risque de réaction d'hypersensibilité retardée à la

suite de la réadministration du médicament après une période de 15 semaines à 2 ans sans administration n'a pas été déterminé avec exactitude (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité retardées/Réactions consécutives à la réadministration de l'infliximab pour injection).

Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de Renflexis®

Dans une étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde, durant laquelle des sujets recevaient une faible dose de méthotrexate, et, dans une étude clinique sur le psoriasis, un traitement d'induction consistant en l'administration de trois doses d'infliximab pour injection après une période sans traitement a entraîné une incidence plus élevée de réactions graves et sévères liées à la perfusion au cours de la phase de réinduction comparativement à ce qui avait été observé lors d'essais sur la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn durant lesquels une période sans traitement était suivie d'un traitement d'entretien régulier sans phase de réinduction. La plupart de ces réactions sont survenues au cours de la deuxième perfusion de réinduction à la semaine 2. Les réactions graves liées à la perfusion comprenaient, entre autres, les réactions suivantes : anaphylaxie, urticaire, œdème facial, frissons et démangeaisons. Après une période sans traitement, il n'est donc pas recommandé de réadministrer un traitement avec l'infliximab pour injection avec une phase de réinduction (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), Réactions liées à la perfusion, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration de l'infliximab pour injection).

Auto-immunité

Le traitement avec l'infliximab pour injection peut entraîner la formation d'auto-anticorps et l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement avec Renflexis®, ce traitement doit être cessé (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique).

Immunogénicité

Le traitement avec l'infliximab pour injection peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab pour injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 de l'infliximab pour injection en monothérapie et chez 1 % de ceux qui recevaient de l'infliximab pour injection en association avec de l'azathioprine (AZA). Au cours des 50 premières semaines, des anticorps dirigés contre l'infliximab pour injection sont apparus respectivement chez 19 % et 2,5 % des patients. Parmi les 20 patients recevant de l'infliximab pour injection en monothérapie qui sont devenus porteurs de ces anticorps au cours des 50 premières semaines, 10 ont présenté une réaction à la perfusion, dont l'une a été jugée grave. Aucun des 3 patients recevant de l'infliximab pour injection en association avec de l'AZA qui sont devenus porteurs de ces anticorps n'a présenté de réaction à la perfusion.

Par comparaison aux patients qui n'étaient pas porteurs d'anticorps, les patients qui présentaient ces anticorps avaient une probabilité plus forte de présenter des taux de clairance plus élevés, de moins bien répondre au traitement et d'avoir une réaction liée à la perfusion (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), Réactions liées à la

[perfusion](#)). Le développement d'anticorps était plus faible chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et de rhumatisme psoriasique qui recevaient des immunosuppresseurs tels que la 6-mercaptopurine (6-MP), l'azathioprine (AZA) ou le méthotrexate (MTX). Toutefois, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile, le pourcentage de patients devenus porteurs d'anticorps anti-infliximab pour injection était élevé dans le groupe recevant 3 mg/kg d'infliximab pour injection en association avec du MTX (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile](#)).

À la suite de perfusions répétées d'infliximab pour injection, les concentrations sériques d'infliximab pour injection étaient plus élevées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient du MTX en concomitance. Lors des 2 études de phase III sur le psoriasis (EXPRESS et EXPRESS II), l'infliximab pour injection a été administré comme traitement d'induction, puis comme traitement d'entretien, sans traitement concomitant par un immunosuppresseur. Au cours de ces études, environ 26,5 à 35,8 % des patients 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 élevés) avec les autres schémas thérapeutiques (3 mg/kg toutes les 8 semaines, 3 mg/kg au besoin et 5 mg/kg au besoin). Malgré l'augmentation du taux de synthèse des anticorps, les taux de réactions liées à la perfusion observés au cours des 2 études de phase III (EXPRESS et EXPRESS II) chez les patients recevant une dose de 5 mg/kg 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 pour injection.

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

Vaccinations

Avant d'instaurer un traitement par Renflexis® 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 concomitance avec Renflexis®.

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 une période de 12 mois après la naissance avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab. L'administration du vaccin vivant avant l'âge de 12 mois pourrait être envisagée si l'exposition à l'infliximab était limitée au

premier trimestre de la grossesse, ou si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables, ou s'il existe un bénéfice clinique clair pour le nourrisson en question (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Exposition du nourrisson via le lait maternel

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité pendant que la mère reçoit de l'infliximab n'est pas recommandée sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

Agents infectieux thérapeutiques

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques, tels que des bactéries vivantes atténuées (p. ex., l'instillation intravésicale de BCG pour le traitement du cancer) peuvent entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est déconseillé d'administrer ce type d'agents en concomitance avec Renflexis®.

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 que Renflexis® n'a pas entravé la réponse immunitaire humorale indépendante des lymphocytes T.

Neurologique

L'infliximab pour injection, tout comme d'autres inhibiteurs du TNF, a été associé à des crises épileptiques et à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de manifestations radiologiques de troubles de démyélinisation du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et la névrite optique, et de troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique, y compris le syndrome de Guillain-Barré. Les prescripteurs doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser Renflexis® chez des patients atteints de tels troubles neurologiques et doivent cesser le traitement si ces troubles se manifestent.

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

Considérations périopératoires

Nous ne disposons que de données limitées sur l'innocuité du traitement avec l'infliximab pour injection chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. La longue demi-vie de l'infliximab pour injection 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 avec Renflexis® doit être étroitement surveillé afin de déceler la présence d'infections, et des mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des 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 6 mois après le dernier traitement avec Renflexis®.

On ignore si Renflexis® 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 l'infliximab 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 l'infliximab 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 l'infliximab en association avec des immunosuppresseurs (principalement des corticostéroïdes à action systémique et l'azathioprine), mais pas à l'infliximab 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 pour injection 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 Renflexis®. On n'a noté aucun signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité lors d'une étude de toxicité sur le développement réalisée chez la souris et utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF- 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 pour injection traverse la barrière placentaire. L'infliximab pour injection a été retrouvé dans le sérum des nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. On ignore la signification clinique des faibles taux sériques d'infliximab sur l'état immunitaire chez nourrissons. Suite à l'exposition *in utero* à l'infliximab pour injection, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infection, y compris des infections disséminées pouvant se révéler mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

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 6 mois après le dernier traitement avec Renflexis®.

7.1.2 Allaitement

De faibles taux d'infliximab ont été détectés dans le lait maternel et dans le sérum infantile. Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez le nourrisson allaité soit faible, car l'infliximab est principalement décomposé dans le tube digestif, l'administration de vaccins vivants à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux 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'infliximab pendant l'allaitement doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère et des bienfaits de l'allaitement pour la santé du nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (6 à 17 ans) : Renflexis® 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 la maladie de Crohn active de forme modérée à grave qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard. Renflexis® 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 active de forme modérée à grave 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 la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab pour injection 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 Enfants](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), [Maladie de Crohn](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), [Colite ulcéreuse](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14.5 ESSAIS CLINIQUES, Médicament biologique de référence](#)). Pour de plus amples renseignements concernant le traitement des patients pédiatriques, voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn, de même que chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection 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 le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (ATTRACT) et du psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, comparativement aux patients plus jeunes, la fréquence d'événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités avec l'infliximab pour injection que dans les groupes témoins. La durée moyenne du traitement avec l'infliximab pour injection chez ces patients (154 sujets) était d'environ 50 semaines. La population des études cliniques portant sur l'utilisation de l'infliximab pour injection 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 différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans.

L'incidence des infections est plus élevée dans la population âgée en général. De plus, l'incidence des infections graves chez les sujets de 65 ans et plus traités avec l'infliximab pour injection était supérieure à celle observée chez les sujets de moins de 65 ans; par conséquent, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Infections](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques ayant permis de comparer Renflexis® avec le médicament biologique de référence, les profils d'effets indésirables des deux médicaments étaient comparables. Dans la présente section, la description des effets indésirables repose sur l'expérience clinique liée au médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent tant lors des études 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, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)), les troubles de démyélinisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)) et les lymphomes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse](#)). Au cours des études 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, 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 la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse recevant la dose de 5 mg/kg et ceux recevant la dose de 10 mg/kg, ni entre les doses de 3 mg/kg et de 5 mg/kg chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Description des sources de données

Les données décrites dans ce document rendent compte de l'utilisation de l'infliximab pour injection chez 5 561 patients au cours d'études adéquatement menées et rigoureusement contrôlées. L'infliximab pour injection 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 la 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 présentées aux sections suivantes reposent sur des études cliniques portant sur le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte et de la polyarthrite rhumatoïde. Voir la section [14.5 ESSAIS CLINIQUES – Médicament biologique de référence](#) pour une description des études individuelles menées dans 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 de l'infliximab pour injection comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique ou de la colite ulcéreuse sont énumérés au Tableau 1. Par ailleurs, ceux qui se sont produits chez au moins 5 % des patients pédiatriques qui recevaient de l'infliximab pour injection comme traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse sont présentés au Tableau 2. Les événements indésirables qui se sont produits chez au moins 1 % à moins de 5 % des patients adultes traités avec l'infliximab pour injection sont énumérés au Tableau 3. Les événements indésirables qui sont survenus chez au moins 1 % à moins de 5 % des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et traités avec l'infliximab pour injection sont présentés au Tableau 4. Quant aux événements indésirables survenus lors d'une étude sur la polyarthrite rhumatoïde juvénile, ils sont présentés à la section [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), **Polyarthrite rhumatoïde juvénile**. En général, la fréquence et le type d'événements indésirables observés chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab pour injection 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 essais cliniques – enfants](#), **Maladie de Crohn** et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), **Colite ulcéreuse**.

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

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Patients traités de ≥ 18 ans ^{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 selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Infection des voies respiratoires supérieures	22 %	29 %	15 %	23 %	14 %	49 %	17 %	18 %	16 %	25 %	13 %	24 %
Pharyngite	7 %	12 %	6 %	13 %	5 %	20 %	6 %	10 %	4 %	9 %	4 %	10 %
Sinusite	7 %	13 %	6 %	9 %	1 %	11 %	5 %	9 %	3 %	8 %	4 %	11 %
Toux	7 %	12 %	6 %	7 %	3 %	13 %	4 %	6 %	1 %	5 %	1 %	7 %
Rhinite	4 %	8 %	5 %	6 %	5 %	21 %	2 %	4 %	1 %	6 %	2 %	4 %
Bronchite	8 %	9 %	3 %	5 %	1 %	8 %	3 %	4 %	2 %	4 %	3 %	6 %
Troubles de l'appareil digestif												
Nausées	19 %	19 %	25 %	21 %	9 %	11 %	9 %	11 %	4 %	8 %	6 %	5 %
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 %

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
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 %
Troubles du mécanisme de défense												
Fièvre	4 %	7 %	11 %	11 %	0 %	8 %	9 %	10 %	1 %	4 %	1 %	2 %

CU = colite ulcéreuse; MC = maladie de Crohn; PR = polyarthrite rhumatoïde; SA = spondylarthrite ankylosante; RP = rhumatisme psoriasique

^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.

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

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

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
Patients traités âgés de < 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn et 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 selon le système, l'appareil ou l'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				
Infection 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 %
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 pour injection combinés. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

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

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Patients traités de ≥ 18 ans ^{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 selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Dyspnée	2 %	5 %	1 %	4 %	3 %	5 %	2 %	3 %	1 %	3 %	1 %	3 %
Pneumonie	1 %	4 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Réaction allergique des voies respiratoires	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 %	0 %	1 %	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												

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
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 %
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 %
Eruption 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 %

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
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 %
Infection	2 %	3 %	0 %	2 %	3 %	4 %	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Grippe	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Cellulite	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	3 %
Zona	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	2 %
Infection bactérienne	1 %	1 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles psychiatriques												
Insomnie	4 %	4 %	3 %	6 %	1 %	4 %	2 %	4 %	1 %	2 %	1 %	0 %
Dépression	5 %	5 %	2 %	4 %	0 %	4 %	2 %	3 %	1 %	3 %	2 %	3 %
Anxiété	1 %	3 %	1 %	3 %	1 %	2 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires												
Augmentation du taux d'ALAT	4 %	5 %	1 %	3 %	5 %	12 %	1 %	1 %	1 %	4 %	1 %	8 %
Augmentation du taux d'ASAT	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 %

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
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 %
Lymphadénopathie	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Neutropénie	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Troubles des érythrocytes												
Anémie	4 %	4 %	4 %	4 %	1 %	4 %	10 %	5 %	0 %	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	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
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 %

^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.

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

Tableau 4. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à < 5 %) – Terminologie des effets indésirables préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe; patients traités âgés 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 pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
Patients traités âgés de < 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn et 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 selon le système, l'appareil ou l'organe				
Troubles de l'appareil digestif				
Stomatite ulcéreuse	S.O.	2 %	S.O.	5 %
Diarrhée sanglante	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Pancréatite	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Fistule anale	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Anorexie	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Constipation	S.O.	6 %	S.O.	0 %
Dyspepsie	S.O.	6 %	S.O.	0 %
Dysphagie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Entérocolite	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Flatulences	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Gastroentérite	S.O.	5 %	S.O.	0 %
Hémorragie rectale	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 %
Odontalgie	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 %
Troubles du mécanisme de défense				
Grippe	S.O.	3 %	S.O.	5 %
Cellulite	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Infection	S.O.	3 %	S.O.	3 %
Symptômes pseudogrippaux	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Moniliase	S.O.	4 %	S.O.	3 %
Herpès simplex	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Zona	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Infection bactérienne	S.O.	5 %	S.O.	2 %
Infection virale	S.O.	6 %	S.O.	2 %
Abscess	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 %

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
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 impossible à évaluer	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Réaction allergique	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Asthénie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
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 %
Migraine	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Paresthésie	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Dorsalgie	S.O.	2 %	S.O.	3 %
Anomalie du développement osseux	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Enflure des articulations	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Entorse	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Fracture osseuse	S.O.	6 %	S.O.	0 %
Myalgie	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Troubles des érythrocytes				
Anémie ferriprive	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Troubles psychiatriques				
Anxiété	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Dépression	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Insomnie	S.O.	4 %	S.O.	2 %
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				
Infections urinaires	S.O.	1 %	S.O.	8 %
Dysurie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires				

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg	Placebo	Infliximab pour injection 5 mg/kg
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'ASAT	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Augmentation du taux d'ALAT	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial				
Neutrophilie	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Éosinophilie	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Lymphadénopathie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Monocytose	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles des yeux et de la vision				
Conjonctivite	S.O.	4 %	S.O.	3 %
Douleur 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				
Titration 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				
Thrombocyémie	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 ovarien	S.O.	1 %	S.O.	0 %

^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 pour injection combinés. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

Réactions liées à la perfusion

Réactions aiguës liées à la perfusion

Dans les études cliniques, une réaction liée à la perfusion était définie par 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 avec l'infliximab pour injection ont présenté une réaction à la perfusion contre 5 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités avec l'infliximab pour injection qui ont présenté une réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'induction, 27 % ont présenté de nouveau une réaction à la perfusion pendant le traitement d'entretien. Parmi les patients qui n'ont pas présenté de réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'induction, 9 % ont présenté une réaction liée à la perfusion pendant le traitement d'entretien. Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement avec l'infliximab pour injection en raison de réactions liées à la perfusion. Tous les patients ayant présenté une réaction à la perfusion se sont rétablis grâce à un traitement et/ou à l'arrêt de la perfusion.

Dans les études cliniques, environ 3 % des perfusions d'infliximab pour injection ont été accompagnées de symptômes non spécifiques comme la fièvre ou les frissons; 1 %, de réactions cardiopulmonaires (principalement de douleur thoracique, d'hypotension, d'hypertension ou de dyspnée); et moins de 1 %, de prurit ou d'urticaire ou de symptômes mixtes de prurit, d'urticaire et de réactions cardiopulmonaires. Des réactions graves liées à la perfusion se sont produites chez moins de 1 % des patients et comprenaient les suivantes : anaphylaxie, convulsions, éruptions érythémateuses et hypotension.

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

Dans une étude clinique à laquelle ont participé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de diagnostic récent (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 avec l'infliximab pour injection qui recevaient au moins une perfusion accélérée à la dose de 3 mg/kg sur une période de **90 minutes ou moins**, 19 % (48 sur 248) des patients 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 avec l'infliximab pour injection qui recevaient au moins une perfusion accélérée à la dose de 6 mg/kg sur une période de **90 minutes ou moins**, 11 % (26 sur 246) des patients 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 [14.5 ESSAIS CLINIQUES, Médicament biologique de référence](#), Polyarthrite rhumatoïde).

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

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

Les patients qui sont devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab pour injection étaient plus à risque de présenter une réaction liée à la perfusion que ceux qui n'étaient pas porteurs (risque multiplié par trois environ). L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a semblé réduire la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab pour injection et de réactions liées à la perfusion (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 épileptiques ont été associés à l'administration d'un traitement avec l'infliximab pour injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Des cas de perte de vision transitoire survenus pendant la perfusion d'infliximab pour injection ou dans les deux heures qui ont suivi ont été signalés. Des accidents vasculaires cérébraux, des cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde (parfois fatals) et d'arythmies survenus dans les 24 heures qui ont suivi le début de la perfusion ont aussi été signalés.

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

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

Dans une étude clinique menée 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'infliximab pour injection, 4 % (8/219) des patients recevant le traitement intermittent ont présenté des réactions graves liées à la perfusion, comparativement à < 1 % (1/222) des patients recevant le traitement d'entretien. Les patients qui participaient à cette étude ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Le traitement intermittent dans cette étude était défini comme la réadministration d'un cycle d'induction (maximum de quatre perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) d'infliximab pour injection lorsque les patients présentaient une poussée de la maladie après une période sans traitement. Dans cette étude, la majorité des réactions graves liées à la perfusion sont survenues au cours de la deuxième perfusion, soit à la semaine 2. Les symptômes comprenaient, sans toutefois s'y limiter, les réactions suivantes : dyspnée, urticaire, œdème

facial et hypotension. Dans tous les cas, le traitement avec l'infliximab pour injection a été arrêté et/ou un autre traitement a été instauré, ce qui s'est soldé par la disparition des signes et symptômes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

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

Dans une étude clinique réunissant 41 patients atteints de la maladie de Crohn, 37 patients ont été traités de nouveau avec l'infliximab pour injection 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 réactions ont été considérées comme graves. Les signes et les symptômes de telles réactions comprenaient la myalgie et/ou l'arthralgie accompagnée de fièvre et/ou d'éruptions cutanées. Certains patients ont également présenté un prurit, un œdème du visage, des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, des maux de gorge ou des céphalées. Les patients qui ont connu ces événements indésirables n'avaient pas présenté d'événements indésirables liés à la perfusion lors du premier traitement avec l'infliximab pour injection. Parmi ces patients, 9 des 23 (39 %) qui recevaient la formule liquide (qui n'est plus en utilisation) et 1 des 14 (7 %) qui recevaient la formule lyophilisée ont présenté des événements indésirables. Les données cliniques ne permettent pas de déterminer si la survenue de ces réactions était liée à la formule employée. Dans tous les cas, les signes et les symptômes de la réaction ont diminué substantiellement ou ont disparu à la suite d'un traitement. Nous n'avons pas de données suffisantes sur la fréquence 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 % (15/1 373) des patients ont possiblement présenté une réaction d'hypersensibilité retardée, se manifestant par des symptômes d'arthralgie, de myalgie, de fièvre et d'éruptions cutanées à la suite des perfusions d'infliximab pour injection, et ce, souvent en début de traitement. Aucune réaction possible d'hypersensibilité retardée n'a été mise en évidence au cours de l'étude sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Infections

Dans les études cliniques sur l'infliximab pour injection, en particulier dans les études portant sur la PR et la MC, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant de l'infliximab pour injection (suivi d'une durée moyenne de 53 semaines) et 28 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 47 semaines). Dans l'étude ATTRACT^{1†}, des infections traitées ont été signalées chez 60 % des patients recevant de l'infliximab pour injection comme traitement de la PR (suivi d'une durée moyenne de 97 semaines) et 43 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 75 semaines); la fréquence des infections traitées augmentait en fonction de la dose d'infliximab pour injection. Dans l'étude ASPIRE^{2†}, des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant de l'infliximab pour injection 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

^{1†} ATTRACT (the Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy)¹⁶

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

l'appareil urinaire. Les résultats de l'étude ATTRACT et des études ACCENT I^{3†} et ACCENT II^{4†} n'indiquent pas que l'utilisation d'infliximab pour injection comporte un plus grand risque d'infection grave ou de sepsis que celle du 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 prenaient de l'infliximab pour injection et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,6 % et 1,2 % respectivement). Dans l'étude ASPIRE, l'incidence de pneumonie grave était également plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab pour injection et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,5 % et 0 % respectivement). Dans d'autres études sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves, dont la pneumonie, était plus élevée parmi les patients recevant de l'infliximab pour injection et du MTX que chez les patients traités avec le MTX seulement, en particulier s'ils avaient reçu une dose initiale d'infliximab pour injection égale ou supérieure à 6 mg/kg, soit une dose plus forte que celle qui est normalement recommandée pour un schéma d'induction. Chez les patients traités avec l'infliximab pour injection, 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 II^{5†}, 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 2 mois suivant l'instauration du traitement avec l'infliximab pour injection, 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 la maladie de Crohn avec fistulisation ont présenté un nouvel abcès dans les 8 à 16 semaines qui ont suivi la dernière perfusion d'infliximab pour injection. Lors de l'étude ACCENT II, on n'a noté aucune différence entre le groupe traité avec l'infliximab pour injection et le groupe recevant le placebo à des doses d'entretien pour ce qui est de la proportion de patients présentant de nouveaux abcès à proximité des fistules (voir [14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Maladie de Crohn avec fistulisation](#)). Dans les études sur le psoriasis, 1,5 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 41,9 semaines) traités avec l'infliximab pour injection et 0,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 18,1 semaines) du groupe placebo ont contracté des infections graves. Lors de l'étude EXPRESS^{6†}, un patient est décédé des suites d'un sepsis. Durant l'étude IMPACT 2^{7†} sur le rhumatisme psoriasique, 1,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 42,8 semaines) traités avec l'infliximab pour injection et 2,0 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 20,2 semaines) du groupe placebo ont contracté une infection grave.

Lors des études cliniques sur l'infliximab menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse (ACT 1 et ACT 2^{8†}), les infections signalées le plus souvent étaient les suivantes : infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), sinusite, pharyngite, bronchite et candidose. Lors des études sur la colite ulcéreuse, dans les groupes traités avec l'infliximab, des infections ont été signalées chez 30,6 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 26,9

^{3†} ACCENT I (the Anti-TNF Trial in Long-term Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease)^{19,20}

^{4†} ACCENT II (the Anti-TNF Trial in Long-term Treatment of Fistulising Crohn's Disease)²³

^{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)³²

^{7†} IMPACT 2 (Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial)³³

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

semaines) et chez 40,1 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 41,1 semaines); par ailleurs, dans le groupe placebo, on signalait des infections chez 29,5 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 22,2 semaines) et chez 32,8 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 32,2 semaines). Les patients atteints de colite ulcéreuse ont contracté des infections, parfois graves, semblables à celles qui ont été signalées dans les autres études cliniques; on a rapporté entre autres un cas de tuberculose et un cas d'histoplasmosse mortelle.

Des cas d'infections causées par divers agents pathogènes, dont des virus, des bactéries, des champignons et des protozoaires, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Des infections touchant tous les systèmes d'organe ont été rapportées chez les patients recevant de l'infliximab pour injection en monothérapie ou en concomitance avec des immunosuppresseurs.

Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique

Dans les études cliniques (en particulier dans les études portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn), environ 55 % des 1 598 patients traités avec l'infliximab pour injection sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) entre le début et la fin de l'étude, contre 20 % environ des 265 patients sous placebo. Par ailleurs, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 19 % des 2 116 patients traités avec l'infliximab pour injection, 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 avec l'infliximab pour injection étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 27 % des patients qui recevaient un placebo. À la semaine 58 de l'étude ASPIRE, 66 % des patients traités avec l'infliximab pour injection étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 21 % des patients qui recevaient un placebo. Dans le cadre de ces deux études sur la polyarthrite rhumatoïde, des anti-ADNdb sont apparus chez approximativement 15 % des patients traités avec l'infliximab pour injection, 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 de l'infliximab pour injection et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Parmi les patients atteints de la maladie de Crohn traités avec l'infliximab pour injection et chez lesquels on a recherché la présence d'AAN, 40 % étaient devenus séropositifs à cet égard entre l'évaluation de sélection et l'évaluation finale. Des anticorps anti-ADNdb sont apparus chez environ 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités avec l'infliximab pour injection. Ce phénomène n'était pas lié à la dose ou à la durée du traitement avec l'infliximab pour injection. Toutefois, on a remarqué que les patients atteints de la maladie de Crohn qui prenaient un immunosuppresseur au début du traitement ont été moins nombreux à produire des anticorps anti-ADNdb (3 % vs 21 % chez les patients qui ne prenaient pas ce type de médicaments). Les patients atteints de la maladie de Crohn étaient environ deux fois plus susceptibles de devenir séropositifs à l'égard des anticorps anti-ADNdb s'ils étaient porteurs d'AAN au début de l'étude.

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

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

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

Au cours des études cliniques, 22 patients ont fait l'objet d'un diagnostic possible de syndrome pseudolupique; parmi ces patients, 4 étaient atteints de la maladie de Crohn, 8 étaient atteints de psoriasis en plaques (dont 7 [0,5 %] étaient traités avec l'infliximab pour injection 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 avec l'infliximab pour injection et/ou l'administration d'un traitement médical approprié. Un patient atteint de psoriasis qui prenait de l'hydralazine en concomitance a présenté une atteinte du système nerveux central. Aucun patient n'a 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, Immunitaire](#)).

Événements hépatobiliaires

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, 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, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Dans les études cliniques, on a noté des hausses légères ou modérées des taux d'ALAT et d'ASAT chez des patients sous infliximab pour injection, 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'ALAT que dans celui de l'ASAT) chez un plus grand pourcentage de patients traités avec l'infliximab pour injection que chez les sujets témoins, que ce médicament ait été administré en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs. La plupart de ces anomalies ont été passagères. Toutefois, elles se sont prolongées chez un petit nombre de patients. En règle générale, les patients dont les taux d'ALAT et d'ASAT augmentaient étaient asymptomatiques. En outre, ces anomalies s'atténuaient ou se résorbaient complètement avec l'arrêt ou la poursuite du traitement avec l'infliximab pour injection ou en modifiant le traitement médicamenteux concomitant.

Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs

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

Dans le volet contrôlé des études 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 études cliniques sur l'infliximab pour injection, 5 patients sur les 5 780 traités avec l'infliximab pour injection ont présenté un lymphome (la durée médiane du 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 du 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 patients-années de suivi et correspond environ à 3 fois le taux escompté dans la population en général. Après regroupement des données recueillies chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse, on a observé 5 cas de lymphome, ce qui représente un taux de 0,09 cas par tranche de 100 patients-années de suivi et correspond environ à 4 fois le taux escompté dans la population en général. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie très active ou qui font l'objet d'une exposition chronique à des agents immunosuppresseurs, ont 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 études cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'infliximab pour injection, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé des études cliniques sur l'infliximab pour injection utilisé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse active de forme modérée à grave, on a diagnostiqué une affection maligne autre qu'un lymphome chez 14 des 4 019 patients traités avec l'infliximab pour injection et chez 1 patient sur les 1 597 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,52 cas par tranche de 100 patients-années chez les patients traités avec l'infliximab pour injection comparativement à 0,11 cas par tranche de 100 patients-années chez les sujets témoins), la durée médiane du suivi étant de 0,5 année pour ceux recevant de l'infliximab pour injection 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 de l'infliximab pour injection 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 avec l'infliximab pour injection dans le cadre des études 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'étude ASSERT a développé un cancer des testicules non séminomateux après avoir quitté l'étude, environ un an après avoir reçu sa dernière dose d'infliximab pour injection.

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

Au cours des études sur l'infliximab pour injection 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 avec l'infliximab pour injection, toutes doses confondues (443 patients-années), 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 patients-années). Durant les volets contrôlés et non contrôlés des études sur le psoriasis (1 101 patients-années), parmi les 1 373 patients atteints de psoriasis qui recevaient de l'infliximab pour injection toutes doses confondues, 17 ont reçu un diagnostic de cancer de la peau autre qu'un mélanome (12 étaient atteints d'un carcinome basocellulaire, et 5, d'un carcinome malpighien). Compte tenu de la taille du groupe placebo et de la durée limitée des volets contrôlés des études, il est impossible de tirer des conclusions fermes. Il importe d'examiner les patients traités avec l'infliximab pour injection afin de détecter tout cancer de la peau autre que des mélanomes. Deux cancers non cutanés (un cancer du sein et un adénocarcinome) ont été signalés au cours des études cliniques sur le psoriasis.

Une étude de cohorte rétrospective menée dans la population générale a montré une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées avec l'infliximab pour injection comparativement aux patientes qui n'ont jamais reçu d'agents biologiques ou à la population générale, y compris chez celles de plus de 60 ans.

Insuffisance cardiaque congestive

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer le traitement avec l'infliximab pour injection chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III ou IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %), on a noté une plus grande fréquence d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités avec l'infliximab pour injection, et particulièrement chez ceux qui avaient reçu des perfusions à la dose de 10 mg/kg. Au total, 150 patients ont reçu 3 perfusions d'infliximab pour injection (à raison de 5 ou 10 mg/kg) ou d'un placebo, et ce, pendant 6 semaines. Au bout de 28 semaines, 4 des 101 patients traités avec l'infliximab pour injection (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'est survenu dans le groupe placebo composé de 49 sujets. À la semaine 38, pendant la période de suivi, 9 patients traités avec l'infliximab pour injection (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 avec l'infliximab pour injection (3 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 11 autres, celles de 10 mg/kg) avaient été hospitalisés pour cause d'aggravation de leur ICC, comparativement à 5 des 49 patients du groupe placebo (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Après la commercialisation de l'infliximab pour injection, de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque ont été signalés, y compris des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients qui n'étaient pas atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante. Certains de ces patients avaient moins de 50 ans.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Maladie de Crohn

Les événements indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % ou à une fréquence d'au moins 1 % à moins de 5 % chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn traités avec l'infliximab pour injection sont présentés respectivement au Tableau 2 et au Tableau 4. En général, les événements indésirables survenus dans 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 la maladie de Crohn (essai de phase III REACH) qui recevaient, après répartition aléatoire, 5 mg/kg d'infliximab pour injection pendant 54 semaines que chez les 385 patients adultes atteints de la maladie de Crohn (essai ACCENT I), dont 193 recevaient 5 mg/kg et les 192 autres, 10 mg/kg d'infliximab pour injection, 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 la maladie de Crohn active de forme modérée à grave et dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante.

Des infections ont été signalées chez 56,3 % des enfants de l'essai REACH répartis de façon aléatoire 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 l'infliximab pour injection respectivement toutes les 8 et 12 semaines. Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la pharyngite; l'infection grave la plus fréquemment rapportée était l'abcès. On a signalé 3 cas de pneumonie : 2 cas dans le groupe de patients recevant un traitement d'entretien toutes les 8 semaines et 1 cas dans le groupe recevant un traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Deux cas de zona ont été signalés dans le groupe de patients recevant un traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

Lors de l'essai REACH, 17,5 % des patients répartis de façon aléatoire ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, mais aucune différence notable n'a été relevée entre les groupes de traitement (la fréquence s'établissait respectivement à 17,0 % et à 18,0 %, selon que les patients recevaient leur traitement d'entretien toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines). Aucune réaction grave liée à la perfusion ne s'est produite, et 2 patients ont présenté des réactions anaphylactiques bénignes.

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

Polyarthrite rhumatoïde juvénile

L'efficacité de l'infliximab pour injection dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie. Lors d'une étude clinique au cours de laquelle les enfants recevaient 3 ou 6 mg/kg d'infliximab pour injection, 35 % des sujets recevant 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 trois, considérées comme des réactions anaphylactiques possibles. Deux des quatre patients qui ont présenté une réaction grave avaient reçu une perfusion d'infliximab pour injection à raison de 3 mg/kg administrée rapidement (sur une période de moins de deux heures). Des anticorps anti-infliximab pour injection se sont formés chez 37,7 % des enfants recevant 3 mg/kg d'infliximab pour injection, mais seulement chez 12,2 % de ceux ayant reçu une dose plus élevée, soit 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 (36,7 %) d'entre eux 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 au lieu de toutes les 12 semaines, dans l'étude Peds UC, la fréquence globale des infections a été semblable dans les deux groupes de traitement d'entretien, soit : administration toutes les 8 semaines (13/22 [59,1 %]) et administration toutes les 12 semaines (14/23 [60,9 %]). Dans l'étude Peds UC, des infections graves ont été signalées chez 3 des 22 (13,6 %) patients qui recevaient une perfusion toutes les 8 semaines et chez 3 des 23 (13,0 %) patients 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 des 60 (13,3 %) patients traités ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, dont 4 des 22 (18,2 %) patients qui recevaient une perfusion toutes les 8 semaines et 3 des 23 (13,0 %) patients 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-infliximab pour injection.

Dans l'étude Peds UC, le nombre de patients était plus élevé dans le groupe 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 interrompre le traitement en raison d'événements indésirables et pour la proportion de patients ayant présenté une infection. Par contre, la proportion de patients ayant présenté des infections graves était comparable dans les deux groupes d'âge. Les proportions globales 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 courants observés au cours des essais 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.

Système 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.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

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

Les proportions de patients ayant présenté des taux anormaux d'ALAT en réponse au produit de référence figurent au Tableau 5.

Tableau 5. Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALAT durant les études cliniques

	Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALAT					
	De > 1 à < 3 fois la LSN		≥ 3 fois la LSN		≥ 5 fois la LSN	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
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 ont reçu du méthotrexate tandis que ceux du groupe infliximab ont reçu de l'infliximab et du méthotrexate. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 58 semaines dans le groupe placebo et dans le groupe infliximab. Les données sur la PR sont notamment tirées des études ATTRACT (T22) et ASPIRE (T29).

² Remarque : Les patients des groupes placebo de deux des trois études de phase III sur la maladie de Crohn, soit les études ACCENT I et ACCENT II, ont reçu une dose initiale d'infliximab de 5 mg/kg au début de l'étude, puis un

placebo pendant la phase d'entretien. Dans ce tableau, les patients qui ont été répartis au hasard pour recevoir le placebo comme traitement d'entretien et qui recevaient de l'infliximab à la suite d'une permutation sont inclus dans le groupe infliximab. Le suivi médian était de 54 semaines. Dans l'étude SONIC, les patients du groupe placebo recevaient de l'AZA à raison de 2,5 mg/kg/jour.

- ³ Les études sur la colite ulcéreuse comprennent l'étude ACT I (C0168T37) d'une durée de 54 semaines et l'étude ACT II (C0168T46) d'une durée de 30 semaines; la durée médiane du suivi était de 30,8 semaines pour le groupe infliximab et de 30,1 semaines pour le groupe placebo.
- ⁴ La durée médiane du suivi lors de 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 enfants.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance mondiale de l'infliximab pour injection, on a signalé d'autres événements indésirables, dont certains ont été fatals. Ces événements sont présentés au Tableau 6 (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais 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 de l'infliximab pour injection.

Depuis la commercialisation de l'infliximab pour injection, 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 de l'infliximab pour injection, 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 de l'infliximab pour injection, on a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités avec l'infliximab pour injection. La vaste majorité de ces cas sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (voir [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 Renflexis®.

Tableau 6. Rapports de pharmacovigilance post-commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> à l'infliximab pour injection), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique, pancytopénie, purpura thrombopénique thrombotique
Troubles généraux et anomalies au 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)
Affections oculaires	Perte visuelle transitoire survenue pendant ou dans les deux heures qui ont suivi la perfusion
Affections du système immunitaire	Vascularite, sarcoïdose
Néoplasmes bénins et malins	Lymphome hépatosplénique à cellules T (la vaste majorité dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse : surtout chez des adolescents et des jeunes adultes), affections malignes pédiatriques, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel, cancer du col de l'utérus
Affections hépatobiliaires	Lésions hépatocellulaires, hépatite, jaunisse, hépatite auto-immune, insuffisance hépatique
Affections du système nerveux	Troubles de démyélinisation du système nerveux central (comme la sclérose en plaques et la névrite optique), troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique (tels que syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et neuropathie motrice multifocale), neuropathies, engourdissement, crise 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 pour injection)*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Maladie pulmonaire interstitielle, y compris la fibrose pulmonaire et la pneumonie interstitielle, d'évolution rapide
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Vascularite (à prédominance cutanée), psoriasis, y compris une première manifestation et psoriasis pustuleux (à prédominance palmaire et plantaire), érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatose bulleuse à IgA linéaire (DIgAL), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions lichénoïdes

* Y compris la tuberculose bovine (infection à BCG disséminée), voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Vaccination, 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 la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui participaient aux études 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, Immunitaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), Réactions liées à la perfusion).

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction de Renflexis® avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation concomitante de Renflexis® avec d'autres agents biologiques

L'utilisation de Renflexis® avec d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections que Renflexis®, y compris l'anakinra ou l'abatcept, 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 concomitance avec Renflexis®. Il est également déconseillé d'administrer des vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab, et ce, pendant au moins 12 mois après la naissance. L'administration du vaccin vivant avant l'âge de 12 mois pourrait être envisagée si l'exposition à l'infliximab était limitée au premier trimestre de la grossesse, ou si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables, ou s'il existe un avantage évident pour le nourrisson individuel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité pendant que la mère reçoit de l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il est déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en concomitance avec Renflexis® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

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 pour injection, qui exerce un effet antagoniste sur l'activité des cytokines. Après l'instauration ou l'arrêt de Renflexis® chez les patients traités au moyen de 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 de Renflexis® avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle Renflexis® nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'infliximab pour injection est un anticorps monoclonal chimérique de type immunoglobuline G1 kappa (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 pour injection 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 pour injection 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 récepteurs⁷⁻⁹. 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 hépatiques¹⁰. Les cellules exprimant le TNF- α transmembranaire auquel est fixé l'infliximab pour injection peuvent être lysées *in vitro* par le complément ou les cellules

⁷ Siegel, S.A., Shealy, D.J., Nakada, M.T., Le, J., Woulfe, D.S., Probert, L., Kollias, G., Ghrayeb, J., Vilcek, J., Daddona, P.E., The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo, Cytokine, 7, 1995, p. 15-25.

⁸ Beutler, B., Tumour necrosis factor. The molecules and their emerging roles in medicine, Raven Press, NY, 1992.

⁹ Boussiotis, V.A., Nadler, L.M., Strominger, J.L., Goldfeld, A.E., Tumour necrosis factor α is an autocrine growth factor for normal human B cells, Proc Natl Acad Sci USA, 91, 1994, p. 7007-7011.

¹⁰ Cope, A.P., Londei, M., Chu, N.R., Cohen, S.B.A., Elliott, M.J., Brennan, F.M., Maini, R.N., Feldmann, M., Chronic exposure to tumour necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis, J Clin Invest, 94, 1994, p. 749-760.

effectrices⁸. L'infliximab pour injection 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 neutrophiles⁷, des lymphocytes B et T^{11,12} ainsi que des cellules épithéliales. Les anticorps anti-TNF- α atténuent l'activité morbide chez le Pinché à crête blanche atteint de colite¹³. 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 pour injection prévient la maladie, tandis que l'administration d'infliximab pour injection après le début de la maladie favorise la guérison des articulations érodées.

10.2 Pharmacodynamie

Préclinique

L'infliximab pour injection 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 ⁷⁻⁸. 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 pour injection⁸. L'infliximab pour injection 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 neutrophiles⁹, des lymphocytes B et T¹¹⁻¹², ainsi que des cellules épithéliales¹².

L'infliximab pour injection neutralise de façon spécifique la cytotoxicité déclenchée par le TNF- α , mais non la lymphotoxine α ⁸. 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 pour injection se limite au TNF- α de l'être humain et du chimpanzé. *In vivo*, l'infliximab pour injection 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 pour injection, administré 2 fois par semaine à raison de 5 mg/kg ou 1 fois par semaine à raison de 10 mg/kg, prévient l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde à la semaine 10 de traitement, ce qui démontre que l'infliximab pour injection 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 rhumatoïde¹⁵, dans les articulations des personnes atteintes de rhumatisme psoriasique, dans les lésions cutanées des personnes atteintes de psoriasis en plaques et dans les selles des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Ceci concorde avec l'activité élevée de la maladie¹⁵. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le traitement avec l'infliximab pour injection a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones articulaires enflammées de même que l'expression des molécules dont

¹¹ Watkins, P.E., Warren, B.F., Stephens, S., Ward, P., Foulkes, R., Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha, Gut, 40, 1997, p. 628-633.

¹² Jones, M., Symmons, D., Finn, J., Wolfe, F., Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study, Br J Rheum, 35, 1996, p. 738-745.

¹³ Chu, C.Q., Field, M., Feldmann, M. et coll., Localization of tumor necrosis factor α in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis, Arthritis and Rheum, 34, 1991, p. 1125-1132.

¹⁵ Plevy, S.E., Landers, C.S., Prehn, J., Carramanzana, N.M., Deem, R.L., Shealy, D., Targan, S.R., A role for TNF α and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease, J Immunol, 159, 1997, p. 6276-6282.

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)¹⁵. Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement réduit l'infiltration de cellules inflammatoires et la production de TNF- α dans les segments intestinaux enflammés; il réduit également la proportion de cellules mononucléées de la *lamina propria* pouvant être stimulées pour exprimer le TNF- α et l'interféron γ *ex vivo*¹⁵. Le traitement avec l'infliximab pour injection de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn a fait diminuer les taux sériques d'IL-6 et de protéine C-réactive par rapport aux taux initiaux. Suite à une stimulation mitogène *in vitro*, la réponse proliférative de lymphocytes du sang périphérique de patients traités avec l'infliximab pour injection ne s'est pas révélée plus faible que celle de cellules prélevées chez des patients non traités. Le traitement du rhumatisme psoriasique avec l'infliximab pour injection a produit une diminution du nombre de lymphocytes T et de vaisseaux sanguins dans la synoviale et les lésions cutanées psoriasiques de même qu'une baisse du taux de macrophages dans la synoviale. Le traitement avec l'infliximab pour injection 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 avec l'infliximab pour injection a permis d'observer des changements correspondant à une guérison histologique et à une réduction de l'expression des marqueurs pharmacodynamiques de lésion tissulaire et d'inflammation dans les tissus du côlon prélevés par biopsies. Le traitement avec l'infliximab pour injection a également donné lieu à une réduction des taux des molécules pro-inflammatoires sériques, dont une réduction statistiquement significative et soutenue d'IL-2R et d'ICAM-1. Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, le traitement avec l'infliximab pour injection a été plus efficace que le placebo pour réduire les taux des marqueurs sériques de l'inflammation (IL-6 et VEGF) aux semaines 2 et 24. 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 pour injection que chez les patients recevant un placebo.

10.3 Pharmacocinétique

Après des perfusions intraveineuses uniques de 1 à 20 mg/kg, la relation entre la dose administrée et la concentration sérique maximale était linéaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était indépendant de la dose, et indiquait que l'infliximab pour injection était principalement distribué dans le compartiment vasculaire. Après l'administration de doses comprises entre 3 mg/kg et 10 mg/kg pour la polyarthrite rhumatoïde, de doses de 5 mg/kg pour la maladie de Crohn et de doses comprises entre 3 mg/kg et 5 mg/kg pour le psoriasis en plaques, les résultats pharmacocinétiques médians indiquent que la demi-vie terminale de l'infliximab pour injection est d'environ 7,7 à 10 jours. Lors des études sur la colite ulcéreuse, sa demi-vie terminale était comprise entre 12,3 et 14,7 jours.

Étude	Polyarthrite rhumatoïde		Maladie de Crohn	
	T09 (n = 14)	T09 (n = 29)	T11 (n = 5)	T11 (n = 5)
Dose	3 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg

C _{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 _{eq} * (mL/kg)	67,5	57,2	80	65
t _{1/2} (jour)	8	9,1	7,8	10

* Volume de distribution à l'état d'équilibre

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

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

Métabolisme : On croit que l'infliximab pour injection est métabolisé de la même façon que les autres protéines dans l'organisme. Il subit probablement une hydrolyse qui le dégrade en acides aminés, puis il est recyclé ou catabolisé.

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

Après l'administration d'une dose initiale d'infliximab pour injection, les perfusions subséquentes à 2 et à 6 semaines ont entraîné des courbes prévisibles des concentrations en fonction du temps après chaque traitement. Aucune accumulation systémique de l'infliximab pour injection ne s'est produite après l'administration des doses subséquentes de 3 mg/kg ou 10 mg/kg à des intervalles de 4 ou 8 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ou chez les patients atteints de la maladie de Crohn de forme modérée ou grave qui ont été retraités avec 4 perfusions de 10 mg/kg d'infliximab pour injection à des intervalles de 8 semaines. Aucune accumulation systémique de l'infliximab pour injection ne s'est produite après l'administration des doses subséquentes de 3 mg/kg ou 5 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques. La proportion de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont présenté des concentrations indétectables d'infliximab pour injection 8 semaines après une perfusion était d'environ 25 % chez ceux qui avaient reçu une dose de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, de 15 % chez ceux qui avaient reçu une dose de 3 mg/kg toutes les 4 semaines, et de 0 % chez ceux qui avaient reçu une dose de 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines. À l'état d'équilibre, la proportion de patients atteints de psoriasis en plaques qui ont présenté des concentrations indétectables d'infliximab pour injection 8 semaines après une perfusion variait de 71,4 % à 73,1 % chez les patients qui avaient reçu une dose de 3 mg/kg toutes les 8 semaines (EXPRESS II), et de 25,9 % à 46,4 % chez ceux qui avaient reçu une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (EXPRESS et EXPRESS II). La proportion de patients atteints de rhumatisme psoriasique qui avaient des concentrations d'infliximab pour injection indétectables était de 15,8 % à la semaine 38 chez ceux qui avaient reçu une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (IMPACT 2). Lors de l'étude IMPACT 2, environ la moitié des patients ont reçu du MTX concomitant.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune différence importante dans la clairance ou le volume de distribution n'a été observée chez des sous-groupes de patients définis en fonction de l'âge. On ignore si le sexe, le polymorphisme génétique, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique influent sur la clairance ou sur le volume de distribution d'infliximab pour injection.

Enfants : Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'infliximab pour injection (y compris la concentration maximale et le creux sérique) étaient généralement similaires chez les patients pédiatriques (de 6 à 17 ans) atteints de la maladie de Crohn et chez ceux atteints de colite ulcéreuse, après l'administration d'une dose d'infliximab pour injection de 5 mg/kg. Des valeurs similaires de la demi-vie terminale ont en outre été notées chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn et les adultes atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Cependant, les valeurs médianes de la concentration sérique maximale et de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre de l'infliximab pour injection 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 pour injection chez les patients pédiatriques est inconnue (voir [1.1 Enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Renflexis® doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Ne pas utiliser après la date de péremption du produit réfrigéré imprimée sur la boîte.

Après reconstitution et après dilution

Dans des conditions normales d'utilisation, la solution reconstituée conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures à température ambiante (25 °C). La solution diluée de Renflexis® conserve également ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures lorsque conservée entre 2°C et 30°C, dans des conditions normales d'utilisation. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Par conséquent, il est recommandé d'administrer la perfusion dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution de la solution. Si la solution d'infusion n'est pas utilisée immédiatement (c-à-d. dans les 3h suivant sa préparation), la durée et les conditions d'entreposage avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Manipulation dans des conditions aseptiques contrôlées et validées

Lorsque la reconstitution et la dilution de Renflexis® ont été réalisées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées, une fois la solution diluée dans la poche de perfusion, celle-ci conserve ses propriétés chimiques et physiques pour une période maximale de 34 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. Si elle est conservée au réfrigérateur après reconstitution et dilution, la solution pour perfusion doit être équilibrée à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 3 heures avant l'administration.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Infliximab

Nom chimique : Infliximab

Formule moléculaire et masse moléculaire : 149 100 daltons

Formule de structure :

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 CH2 des deux chaînes H.

Propriétés physicochimiques :

Renflexis® est présenté sous forme de poudre stérile, blanche et lyophilisée qui est un concentré pour solution pour perfusion.

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 (CH et CL, respectivement).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Polyarthrite rhumatoïde

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques, à double insu, à répartition aléatoire et rigoureusement contrôlées : les études ATTRACT¹⁶ et ASPIRE. La prise concomitante de doses stables d'acide folique, de corticostéroïdes oraux ($\leq 10 \text{ mg/jour}$) et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était également permise. Les paramètres principaux étaient la réduction des signes et des symptômes évaluée selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), la prévention de l'atteinte structurale articulaire et l'amélioration de la capacité fonctionnelle.

¹⁶ Lipsky, P.E., van der Heijde, D., St. Clair, E.W. et coll., Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, N Engl J Med, 343, 2000, p. 1594-1602.

Un résumé de la méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets est présenté au Tableau 12.

Tableau 12. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études sur la polyarthrite rhumatoïde

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge moyen (limites)	Sexe et race, n (%)
T22 ¹⁵ (ATTRACT)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, en mode parallèle et menée auprès de cinq groupes de patients atteints de PR active malgré un traitement avec le MTX	Infliximab pour injection (3 mg/kg ou 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)	Hommes : 96 (22 %) Femmes : 332 (78 %) Blancs : 389 (91 %) Noirs : 22 (5 %) Asiatiques : 3 (1 %) Autres : 14 (3 %)
T29 (ASPIRE)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif, en mode parallèle et menée auprès de trois groupes de sujets atteints de PR de diagnostic récent n'ayant jamais été traités avec le MTX	Infliximab pour injection (3 mg/kg ou 6 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 46 MTX (7,5 mg/semaine) par voie orale à la semaine 0, la dose étant graduellement augmentée pour atteindre 20 mg/semaine à la semaine 8 et maintenue jusqu'à la semaine 46	1 004	50 ans (18 à 76)	Hommes : 290 (29 %) Femmes : 714 (71 %) Blancs : 870 (86,7 %) Noirs : 50 (5 %) Asiatiques : 15 (1,5 %) Autres : 69 (6,8 %)

Résultats de l'étude ATTRACT (T22)

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection administré en association avec le méthotrexate (MTX) ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée auprès de 428 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement avec le MTX (étude ATTRACT [*Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy*])¹⁵. L'âge médian des patients inscrits était de 54 ans, la durée médiane de la maladie était de 8,4 ans, le nombre médian d'articulations enflées et sensibles était de 20 et 31, respectivement, et la dose médiane de MTX était de 15 mg/semaine. Les patients ont reçu un placebo et du MTX ou de l'infliximab pour injection et du MTX selon l'un des quatre schémas posologiques suivants : 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab pour injection par perfusion i.v. aux semaines 0, 2 et 6, puis des perfusions supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines par la suite.

Réponse clinique

¹⁵ Plevy, S.E., Landers, C.S., Prehn, J., Carramanzana, N.M., Deem, R.L., Shealy, D., Targan, S.R., A role for TNF α and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease, *J Immunol*, 159, 1997, p. 6276-6282.

¹⁶ Lipsky PE, van der Heijde D., St. Clair EW *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602

Toutes les doses et tous les schémas posologiques de l'association infliximab pour injection et MTX ont entraîné une amélioration des signes et des symptômes mesurée d'après les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (réponse ACR20)¹⁶; le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 était plus élevé comparativement aux patients recevant l'association placebo et MTX (Tableau 13). Une amélioration statistiquement significative a été observée dès la semaine 2, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 102. Des effets plus importants sur chaque composante de la réponse ACR20 ont été observés chez tous les patients traités avec l'association infliximab pour injection et MTX, comparativement à ceux traités avec l'association placebo et MTX (Tableau 14). Environ 10 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme le maintien d'une réponse ACR70 sur une période de six mois, comparativement à 0 % des patients recevant le placebo (p = 0,018).

Tableau 13. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 30 et 54 (étude ATTRACT)

Infliximab pour injection + MTX					
Réponse	Placebo + 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
	n = 88	n = 86	n = 86	n = 87	n = 81
ACR20					
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 14. Composantes de la réponse ACR20 au début de l'étude et à la semaine 54 (étude ATTRACT)

Paramètre (valeurs médianes)	Placebo + MTX		Infliximab pour injection + MTX ^a	
	(n = 88)		(n = 340)	
	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 générale par le médecin ^b	6,5	5,2	6,2	2,1
Évaluation générale 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 infliximab pour injection et MTX

^b Échelle visuelle analogique (0 = meilleur score, 10 = pire score)

^c *Health Assessment Questionnaire* (questionnaire d'évaluation de l'état de santé) : évaluation de 8 paramètres, soit la capacité de s'habiller et de faire sa toilette, de se lever, de manger, de marcher, de se donner des soins d'hygiène, d'atteindre des objets, de tenir des objets et d'accomplir des 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, par rapport aux valeurs initiales, de la cote de Sharp modifiée par van der Heijde; cette cote composite permet de déterminer l'atteinte structurale en mesurant le nombre d'érosions articulaires et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l'interligne articulaire (PIA) dans les mains, les poignets et les pieds¹⁶. Deux séries de radiographies étaient disponibles pour environ 80 % des patients à la semaine 54 et pour environ 70 % des patients à la semaine 102. Une inhibition de la progression de l'atteinte structurale a été observée à la semaine 54 (Tableau 15) et s'est poursuivie jusqu'à la semaine 102.

Tableau 15. Variation des paramètres radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54
Infliximab pour injection + MTX (étude ATTRACT)

Médiane (percentiles 10, 90)	Placebo + MTX	3 mg/kg ^a		10 mg/kg ^a		Valeur p ^a
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines	
Patients évalués	(n = 64)	(n = 71)	(n = 71)	(n = 77)	(n = 66)	
Patients répartis au hasard	(n = 88)	(n = 86)	(n = 86)	(n = 87)	(n = 81)	
Patients ayant participé aux 54 semaines de l'étude	(n = 44)	(n = 63)	(n = 66)	(n = 75)	(n = 65)	
Cote totale						
Début de l'étude	55 (14, 188)	57 (15, 187)	45 (8, 162)	56 (6, 143)	43 (7, 178)	
Variation par rapport au début de l'étude	4,0 (-1,0, 19,0)	0,5 (-3,0, 5,5)	0,1 (-5,2, 9,0)	0,5 (-4,8, 5,0)	-0,5 (-5,7, 4,0)	p < 0,001
Cote de l'érosion						
Début de l'étude	25 (8, 110)	29 (9, 100)	22 (3, 91)	22 (3, 80)	26 (4, 104)	
Variation par rapport au début de l'étude	2,0 (-1,0, 9,7)	0,0 (-3,0, 4,3)	-0,3 (-3,1, 2,5)	0,5 (-3,0, 2,5)	-0,5 (-2,7, 2,5)	p < 0,001
Cote du PIA						
Début de l'étude	26 (3, 88)	29 (4, 80)	20 (3, 83)	24 (1, 79)	25 (3, 77)	
Variation par rapport au début de l'étude	1,5 (-0,8, 8,0)	0,0 (-2,5, 4,5)	0,0 (-3,4, 5,0)	0,0 (-3,0, 2,5)	0,0 (-3,0, 3,5)	p < 0,001

^a Pour les comparaisons de chaque dose par rapport au placebo

Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

La capacité et l'incapacité fonctionnelles ont été évaluées à l'aide du questionnaire d'évaluation de l'état de santé HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) et du questionnaire général sur la qualité de vie liée à la santé (SF-36). Comparativement à l'association placebo et MTX, toutes les doses et tous les schémas posologiques de l'association infliximab pour injection et MTX ont entraîné une amélioration nettement plus importante des valeurs moyennes du score HAQ et du score de la composante physique globale du questionnaire SF-36 durant les 54 premières semaines (par rapport aux valeurs initiales); aucune diminution du score de la composante psychique globale du questionnaire SF-36 n'a été observée.

L'amélioration médiane (écart interquartile) entre le début de l'étude et la semaine 54 pour ce qui est du score HAQ était de 0,1 (-0,1 à 0,5) pour l'association placebo et MTX et de 0,4 (0,1 à 0,9) pour l'association infliximab pour injection et MTX ($p < 0,001$). Les effets du traitement sur les scores HAQ et SF-36 se sont maintenus jusqu'à la semaine 102. Environ 80 % des patients recevant l'association infliximab pour injection et MTX, toutes doses et tous schémas thérapeutiques confondus, ont participé à l'étude jusqu'à la semaine 102.

Résultats de l'étude ASPIRE (T29)

L'étude ASPIRE (T29) a évalué l'efficacité de l'infliximab pour injection sur 54 semaines chez 1 004 patients atteints de PR active de diagnostic récent (depuis ≤ 3 ans) n'ayant jamais été traités avec le MTX. Tous les patients ont reçu du MTX (dose pouvant atteindre 20 mg/sem. à la semaine 8) avec un placebo ou l'infliximab pour injection (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 suivantes pouvait être réduite à 40 minutes au minimum si les patients ne présentaient aucune réaction grave liée à la perfusion. Les paramètres principaux étaient l'amélioration des signes et des symptômes (variation du score ACR par rapport au début de l'étude) à la semaine 54, la prévention de l'atteinte structurale (variation de la cote Sharp modifiée par van der Heijde, par rapport au début de l'étude) à la semaine 54 et la prévention de l'incapacité fonctionnelle (variation du score HAQ par rapport au début de l'étude) entre la semaine 30 et la semaine 54. Les résultats obtenus pour les trois coparamètres principaux et les paramètres secondaires principaux sont résumés au Tableau 16.

Tableau 16. Résultats sur l'efficacité de l'étude T29 (ASPIRE) – PR de diagnostic récent

	Infliximab pour injection + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 8 semaines
Patients répartis au hasard	n = 282	n = 359	n = 363
Paramètres principaux			
Amélioration du score ACR (%) à la semaine 54 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 S-vdH totale à la semaine 54 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 du score HAQ entre la semaine 30 et la semaine 54 p/r au début de l'étude (moyenne en fonction du temps)			
Moyenne	0,68	0,80	0,88
Médiane	0,75	0,78	0,79
		$p = 0,030$	$p < 0,001$
Paramètres secondaires			

Infliximab pour injection + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg
		Toutes les 8 semaines	Toutes les 8 semaines
Patients répartis au hasard	n = 282	n = 359	n = 363
Proportion de sujets ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 54	n = 274	n = 351	n = 355
ACR20	54 %	62 %	66 %
		p = 0,028	p = 0,001
ACR50	32 %	46 %	50 %
		p < 0,001	p < 0,001
ACR70	21 %	33 %	37 %
		p = 0,002	p < 0,001
Modification des paramètres radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54	n = 226	n = 306	n = 306
Cote de l'érosion			
Moyenne	2,97	0,31	0,07
Médiane	0,25	0,00	0,00
		p < 0,001	p < 0,001
Cote du pincement de l'interligne articulaire (PIA)			
Moyenne	0,57	0,05	0,24
Médiane	0,00	0,00	0,00
		p < 0,001	p = 0,130
Patients dont la cote d'érosion = 0 au début de l'étude et à la semaine 54	58 % (23/40)	78 % (39/50)	79 % (38/48)
		p = 0,037	p = 0,028
Patients n'ayant aucune nouvelle érosion dans des articulations indemnes auparavant	41 % (93/227)	51 % (155/306)	55 % (168/306)
		p = 0,027	p = 0,001
Amélioration de la capacité fonctionnelle	n = 275	n = 354	n = 358
Amélioration du score HAQ entre le début de l'étude et la semaine 54 (moyenne en fonction du temps)			
Moyenne	0,55	0,70	0,77
Médiane	0,57	0,64	0,76
		p < 0,001	p < 0,001
Variation de la composante physique du questionnaire SF-36 entre le début de l'étude et la semaine 54			
Moyenne	10,1	11,7	13,2
Médiane	8,9	10,9	11,8
		p = 0,099	p = 0,003

Réponse clinique

Après 54 semaines de traitement, les deux doses d'infliximab pour injection ont entraîné une amélioration des signes et des symptômes statistiquement plus importante que celle obtenue avec le MTX seul, comme l'indiquait la proportion de patients ayant obtenu des réponses ACR20, ACR50 et ACR70. Dans les groupes où l'infliximab pour injection a été administré avec le MTX, 15 % des patients ont obtenu une réponse importante par rapport à 8 % des patients traités avec le MTX seul.

Réponse évaluée par radiographie

Au moins deux clichés radiographiques évaluables étaient disponibles pour plus de 90 % des patients. Une inhibition de la progression de l'atteinte structurale a été observée aux semaines 30 et 54 dans les groupes traités avec l'association infliximab pour injection et MTX, comparativement aux patients traités avec le MTX seul. L'association infliximab pour injection et MTX a arrêté la progression de l'atteinte articulaire chez 97 % des patients, comparativement à 86 % pour le MTX seul. La proportion de patients ayant conservé des articulations indemnes d'érosion était significativement plus élevée chez les patients traités avec l'association infliximab pour injection et MTX que chez ceux traités avec le MTX seul (79 % vs 58 %, respectivement). En outre, un nombre moindre de patients (47 %) recevant l'association infliximab pour injection et MTX ont présenté des érosions dans des articulations jusque-là indemnes, comparativement aux patients traités avec le MTX seul (59 %).

Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

L'amélioration du score HAQ par rapport à la valeur initiale (moyenne en fonction du temps) était statistiquement et significativement plus importante au cours des 54 premières semaines dans les deux groupes traités avec l'infliximab pour injection que dans le groupe traité avec le MTX seul, soit 0,7 pour l'association infliximab pour injection et MTX vs 0,6 pour le MTX seul ($p < 0,001$). Aucune régression du score de la composante psychique globale du questionnaire SF-36 n'a été observée.

Spondylarthrite ankylosante

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (indice BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] ≥ 4 et score ≥ 4 pour la douleur rachidienne sur une échelle de 1 à 10). La méthodologie des études et les caractéristiques démographiques des patients sont résumées au Tableau 17. L'activité de la maladie a été mesurée selon les critères de réponse ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment*) 20 et/ou selon l'indice BASDAI. La capacité fonctionnelle a été évaluée à l'aide de l'indice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*).

Tableau 17. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études sur la spondylarthrite ankylosante

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (limites)	Sexe et race, n (%)
P01522 ¹⁷	Phase à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (de la semaine 0 à la semaine 12), suivie par une phase ouverte, non comparative (de la semaine 12 à la semaine 54)	Phase A : infliximab pour injection (5 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6 Phase B : phase ouverte; infliximab pour injection (5 mg/kg) administré par voie intraveineuse à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54	70	39,5 ans (21 à 61)	Hommes : 46 (66 %) Femmes : 24 (34 %) Race non précisée

C0168T51 (ASSERT)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Étape 1 : placebo (groupe 1) ou infliximab pour injection à 5 mg/kg (groupe 2) administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18 Étape 2 : Groupe 1 : perfusion d'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg aux semaines 24, 26 et 30, puis toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96 Groupe 2 : perfusion d'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. À compter de la semaine 36, si les sujets du groupe 2 obtenaient un indice BASDAI ≥ 3 lors de 2 visites consécutives, ils recevaient alors une perfusion d'infliximab pour injection à raison de 7,5 mg/kg et continuaient par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab pour injection à raison de 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.	279	39,8 ans (18 à 74)	H : 225 (80,6 %) F : 54 (19,4 %) Blancs : 273 (97,8 %) Noirs : 2 (0,7 %) Asiatiques : 2 (0,7 %) Autres : 2 (0,7 %)
----------------------	---	--	-----	-----------------------	--

La première étude (P01522) a évalué l'infliximab pour injection chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Au cours de la phase à double insu de 3 mois, les patients ont reçu de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ou un placebo aux semaines 0, 2 et 6 (35 patients dans chaque groupe). À la semaine 12, le placebo a été remplacé par l'infliximab pour injection chez les patients du groupe placebo de sorte que tous les patients de l'étude ont reçu par la suite de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54. Les résultats de cette étude ont été semblables à ceux observés dans le cadre de huit autres études entreprises par des investigateurs et portant sur 169 patients 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 répartis au hasard pour recevoir le placebo (78 patients, groupe 1) ou l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg (201 patients, groupe 2), aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18. À la semaine 24, les patients recevant le placebo ont changé de groupe pour recevoir de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg aux semaines 24, 26 et 30, puis toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96; les patients du groupe 2 ont continué à recevoir de l'infliximab pour injection à raison de 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 un indice BASDAI ≥ 3 lors de 2 visites consécutives, ce patient recevait une perfusion d'infliximab pour injection à raison de 7,5 mg/kg et continuait par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab pour injection à

raison de 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. L'évaluation finale des patients était effectuée à la semaine 102.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au début des deux études de phase III sont présentées au Tableau 18.

Tableau 18. Résumé des données démographiques et des caractéristiques de la maladie au début de l'étude

	Étude ASSERT		Étude P01522	
	Placebo	Infliximab pour injection	Placebo	Infliximab pour injection
Sujets répartis au hasard	78	201	35	35
Sexe				
Hommes	87,2 %	78,1 %	62,9 %	68,6 %
Femmes	12,8 %	21,9 %	37,1 %	31,4 %
Âge médian (ans)	41,0	40,0	38,0	40,0
Durée médiane de la maladie (ans) ^a	13,2 ^b	7,7 ^b	14,0	15,0
Indice BASDAI médian (0 à 10)	6,5	6,6	6,3	6,5
Indice BASFI médian (0 à 10)	6,0	5,7	5,1	5,2
Score de la composante physique globale du questionnaire SF-36	30,1	28,8	28,9	30,1
Antigène HLA-B27 ^c				
Résultat positif	88,5 %	86,5 %	85,7 %	91,4 %
Résultat négatif	11,5 %	13,5 %	11,4 %	8,6 %

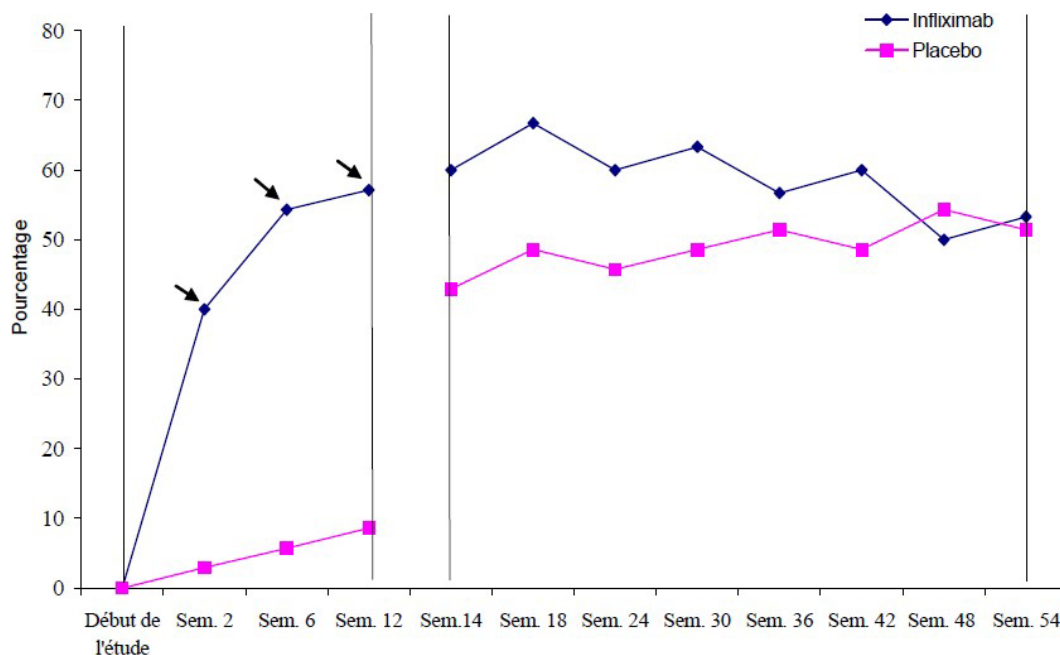
^a La durée de la maladie dans l'étude ASSERT correspond à la durée depuis l'établissement du diagnostic et, dans l'étude P01522, à la durée des symptômes.

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

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

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude P01522 était l'amélioration des signes et des symptômes à la semaine 12, évaluée à l'aide de l'indice BASDAI. Le traitement avec l'infliximab pour injection a entraîné une amélioration significative, 57 % des sujets traités avec ce médicament ayant présenté une diminution d'au moins 50 % de l'indice BASDAI par rapport au début de l'étude, comparativement à 9 % des patients 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, une diminution d'au moins 50 % de l'indice BASDAI a été observée chez 56,6 % des patients.

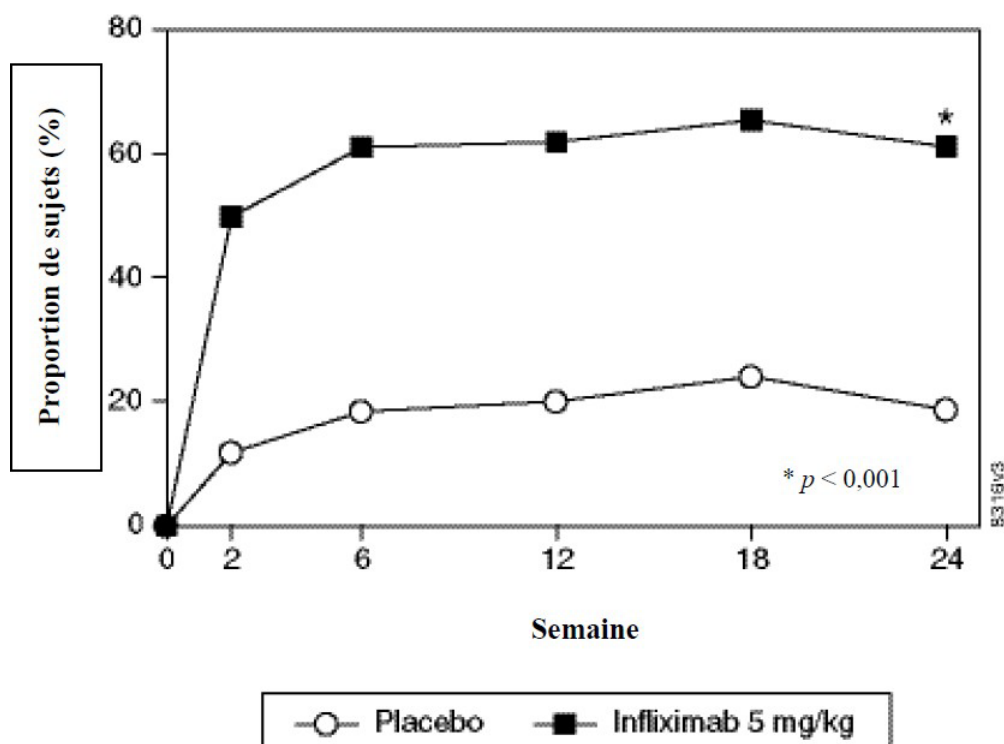
Figure 1. Pourcentage de sujets ayant obtenu une amélioration d'au moins 50 % de l'indice BASDAI



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

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

Figure 2. Proportion de sujets de l'étude ASSERT ayant obtenu une réponse ASAS 20 en fonction du temps jusqu'à la semaine 24



À 24 semaines, la proportion de patients ayant obtenu une diminution de 50 % et de 70 % des signes et des symptômes de la spondylarthrite ankylosante, mesurée selon les critères ASAS (réponse ASAS 50 et réponse ASAS 70), était respectivement de 44 % et 28 % dans le groupe infliximab pour injection et de 9 % et 4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour la comparaison entre l'infliximab pour injection et le placebo). Une faible activité de la maladie (définie comme étant une valeur < 20 [sur une échelle de 0 à 100 mm] pour chacun des quatre paramètres de réponse ASAS) a été obtenue chez 22 % des patients traités avec l'infliximab pour injection, par rapport à 1 % des patients recevant le placebo ($p < 0,001$).

Tableau 19. Composantes de l'activité de la spondylarthrite ankylosante

	Placebo (n = 78)		Infliximab pour injection à 5 mg/kg (n = 201)		
	Début de l'étude	24 semaines	Début de l'étude	24 semaines	Valeur p
Critères de réponse					
ASAS 20 (moyenne)	6,6	6,0	6,8	3,8	$< 0,001$
Évaluation globale du patient ^a	7,3	6,5	7,6	4,0	$< 0,001$
Douleur rachidienne ^a	5,8	5,6	5,7	3,6	$< 0,001$
Indice BASFI ^b	6,9	5,8	6,9	3,4	$< 0,001$
Inflammation ^c					
Signes biologiques de la phase aiguë					
Taux médian de PCR ^d (mg/dL)	1,7	1,5	1,5	0,4	$< 0,001$

	Placebo (n = 78)		Infliximab pour injection à 5 mg/kg (n = 201)		
	Début de l'étude	24 semaines	Début de l'étude	24 semaines	Valeur p
Mobilité rachidienne (cm, moyenne)					
Test de Schober modifié ^a	4,0	5,0	4,3	4,4	0,75
Expansion thoracique ^a	3,6	3,7	3,3	3,9	0,04
Distance tragus-mur ^a	17,3	17,4	16,9	15,7	0,02
Flexion latérale du rachis ^a	10,6	11,0	11,4	12,9	0,03

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

^b BASFI : *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; moyenne de 10 questions

^c Inflammation : moyenne des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI comportant 6 questions

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

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

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

Dans l'étude ASSERT, le nombre de patients ayant obtenu une amélioration de ≥ 2 unités de l'indice BASFI a également été évalué. Une amélioration de ≥ 2 unités à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales, a été observée chez 47,5 % des sujets du groupe infliximab pour injection et chez 13,3 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,001$). Dans le groupe infliximab pour injection, 80,9 % (76/94) des sujets présentant une amélioration de ≥ 2 unités à la semaine 24 présentaient également une amélioration de ≥ 2 unités à la semaine 102.

Les résultats de l'indice BASFI sont validés par une analyse du score de la composante physique globale du questionnaire SF-36. Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (intervalle) du score de la composante physique globale du questionnaire SF-36 à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales, était de 10,2 (-8,5 à 37,7) chez les patients traités avec l'infliximab pour injection et de 0,8 (-14,1 à 21,8) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La variation moyenne (É.T.) par rapport aux valeurs initiales était de 10,8 (9,5) chez les patients traités avec l'infliximab pour injection et de 1,5 (7,0) dans le groupe placebo. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (É.T.) du score de la composante physique globale du questionnaire SF-36 à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales, était de 10,3 (8,3) chez les patients traités avec l'infliximab pour injection et de -0,3 (8,3) dans le groupe placebo ($p < 0,01$). Chez les patients traités avec l'infliximab pour injection, la variation moyenne (É.T.), du début de l'étude à la semaine 102, était de 12,5 (9,8) dans l'étude ASSERT et de 11,0 (10,4) dans l'étude P01522.

Rhumatisme psoriasique

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre d'une étude (IMPACT 2) multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 200 adultes atteints d'arthrite psoriasique active malgré un traitement avec des antirhumatismaux modificateurs de la maladie ou avec 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 de ≥ 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 5 mg/kg d'infliximab pour injection ou 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 avec l'infliximab pour injection (permutation précoce). À la semaine 24, tous les patients recevant le placebo passaient au traitement d'induction avec l'infliximab pour injection. L'administration s'est poursuivie pour tous les patients jusqu'à la semaine 46. À la semaine 38, la dose d'infliximab pour injection passait à 10 mg/kg (augmentation de la dose) chez les patients répartis au hasard pour recevoir l'infliximab pour injection qui présentaient une amélioration inférieure à 20 % du nombre d'articulations enflées et sensibles réunies, par rapport au début de l'étude.

Réponse clinique

Le traitement avec l'infliximab pour injection a entraîné une amélioration des signes et des symptômes, évaluée d'après les critères de l'ACR : 58 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14, comparativement à 11 % des patients recevant le placebo ($p < 0,001$). La réponse était similaire, que le méthotrexate soit administré en concomitance ou non. Une amélioration a été observée dès la semaine 2. À 6 mois, 54 %, 41 % et 27 % des patients recevant de l'infliximab pour injection ont obtenu respectivement les réponses ACR20, ACR50 et ACR70, comparativement à 16 %, 4 % et 2 % des patients recevant le placebo. Des réponses similaires ont été observées chez les patients, pour chaque sous-type d'arthrite psoriasique bien que peu de patients atteints d'arthrite mutilante et de spondylite accompagnée d'arthrite périphérique aient participé à l'étude.

Comparativement au placebo, le traitement avec l'infliximab pour injection a entraîné une amélioration des composantes des critères de réponse de l'ACR, ainsi que de la dactylite et de l'enthésite (Tableau 21). La réponse clinique persistait généralement jusqu'à la semaine 54; des résultats positifs ont également été observés chez les patients du groupe placebo qui ont reçu de l'infliximab pour injection à la suite d'une permutation.

Les résultats de cette étude étaient semblables à ceux obtenus dans le cadre d'une étude antérieure multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo (IMPACT) et menée auprès de 104 patients atteints d'arthrite psoriasique. Dans cette étude, l'amélioration des signes et des symptômes s'est en général maintenue jusqu'à la semaine 98 dans le sous-ensemble de patients ayant participé à la phase ouverte de prolongation d'un an.

Les données démographiques des sujets des études IMPACT et IMPACT 2 sont résumées au Tableau 20.

Tableau 20. Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets des études IMPACT et IMPACT 2 répartis au hasard

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

Tableau 21. Composantes de la réponse 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

Patients répartis au hasard	Placebo → Infliximab pour injection à 5 mg/kg ^a (n = 100)			Infliximab pour injection à 5 mg/kg (n = 100)		
	Début de l'étude	Semaine 24	Semaine 54	Début de l'étude	Semaine 24 ^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 générale par le médecin ^e	6,0	4,5	1,1	5,6	1,5	1,1
Évaluation générale 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
Pourcentage de patients atteints de dactylite à au moins un doigt	41	33	15	40	15	16
Pourcentage de patients présentant une enthésite	35	36	20	42	22	21

^a Patients recevant le placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection à la semaine 24 à la suite d'une permutation

^b $p < 0,001$ pour le pourcentage de variation, par rapport au début de l'étude, de toutes les composantes de la réponse 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 *Health Assessment Questionnaire* (questionnaire d'évaluation de l'état de santé) : évaluation de 8 paramètres, soit la capacité de s'habiller et de faire sa toilette, de se lever, de manger, de marcher, de se donner des soins d'hygiène, d'atteindre des objets, de tenir des objets et d'accomplir des activités (0 = très facile, 3 = très difficile)

^g Intervalle normal : 0 à 0,6 mg/dL

À la semaine 14, une amélioration de l'indice de surface et de gravité du psoriasis (PASI pour *Psoriasis Area and Severity Index*) a été observée chez les patients ayant une surface corporelle atteinte au début de l'étude d'au moins 3 % (n = 87 dans le groupe placebo, n = 83 dans le groupe infliximab pour injection), indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate : 64 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ont présenté une amélioration d'au moins 75 % par rapport au début de l'étude comparativement à 2 % des patients recevant le placebo. L'amélioration a été observée dès la semaine 2. À 6 mois, 60 % et 39 % des patients avec l'infliximab pour injection ont obtenu respectivement une réponse PASI 75 et PASI 90, comparativement à 1 % et à 0 % des patients recevant le placebo. La réponse PASI s'est généralement maintenue jusqu'à la semaine 54; des résultats positifs ont également été observés chez les patients du groupe placebo qui sont passés au traitement avec l'infliximab pour injection à la suite d'une permutation.

D'après une analyse *a posteriori* de la réponse clinique importante (définie comme l'obtention d'une réponse ACR70 à toutes les visites sur une période continue de 24 semaines durant l'étude) réalisée dans le cadre des études IMPACT 2 et IMPACT, 12,1 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ont présenté 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 présentaient 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 de l'infliximab pour injection ($p = 0,006$).

Dans l'étude IMPACT, 30,8 % des patients répartis au hasard dans le groupe recevant l'infliximab pour injection au départ ont obtenu une réponse clinique importante au cours des deux ans qu'a duré l'étude. Par contre, une réponse ACR70 a été obtenue chez 0,0 % des patients du groupe placebo lors de la dernière visite avant le passage au traitement avec l'infliximab pour injection ($p < 0,001$).

Réponse évaluée par radiographie

L'atteinte structurale des mains et des pieds a été évaluée par radiographie d'après la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la cote de Sharp-van der Heijde (S-vdH), modifiée par l'ajout des articulations interphalangiennes distales. La cote S-vdH modifiée totale est une cote composite qui permet de déterminer l'atteinte structurale en mesurant le nombre d'érosions articulaires et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l'interligne articulaire dans les mains et les pieds. Le Tableau 22 résume les variations moyennes et médianes de la cote aux semaines 24 et 54. Les différences observées à la semaine 24 quant aux variations moyennes indiquaient une progression nettement plus importante de l'atteinte structurale dans le groupe placebo (moyenne = 0,82 vs la cote totale) que dans le groupe infliximab pour injection (moyenne = -0,70 vs la cote totale). La variation médiane par rapport à la cote de départ était de 0,00 dans les deux groupes de traitement. Dans l'ensemble, les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives pour la cote totale ($p < 0,001$) ainsi que pour les composantes érosion ($p < 0,001$) et pincement de l'interligne articulaire ($p = 0,013$).

Les patients traités avec l'infliximab pour injection présentaient encore une inhibition de la progression de l'atteinte structurale à la semaine 54 (variation moyenne de la cote totale par rapport aux valeurs initiales = -0,94; $p = 0,001$). Une amélioration a également été observée dans le groupe placebo après la permutation au traitement avec l'infliximab pour injection, comme le montre une diminution de la cote S-vdH 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 22. Réponse évaluée par radiographie aux semaines 24 et 54

	Placebo → Infliximab pour injection à 5 mg/kg ^a	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
Sujets répartis au hasard	100	100
Variation entre le début de l'étude et la semaine 24		
Cote S-vdH modifiée totale		
N	100	100
Moyenne ± É.T.	0,82 ± 2,62	-0,70 ± 2,53

	Placebo → Infliximab pour injection à 5 mg/kg^a	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 à 0,50)	(-0,80 à 0,00)
Intervalle	(-4,50 à 12,68)	(-15,00 à 4,00)
Valeur p		< 0,001
Cote de l'érosion		
N	100	100
Moyenne ± É.T.	0,51 ± 1,68	-0,56 ± 2,09
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 à 0,50)	(-0,51 à 0,00)
Intervalle	(-3,00 à 9,00)	(-12,00 à 3,00)
Valeur p		< 0,001
Cote du PIA		
N	100	100
Moyenne ± É.T.	0,31 ± 1,29	-0,14 ± 0,81
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 à 0,00)	(0,00 à 0,00)
Intervalle	(-2,50 à 9,51)	(-4,00 à 2,50)
Valeur p		0,013
Variation entre le début de l'étude et la semaine 54		
Cote S-vdH modifiée totale		
N	100	100
Moyenne ± É.T.	0,53 ± 2,60	-0,94 ± 3,40
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 à 0,00)	(-0,50 à 0,00)
Intervalle	(-6,13 à 12,12)	(-29,00 à 3,00)
Valeur p		0,001
Cote de l'érosion		
N	100	100
Moyenne ± É.T.	0,42 ± 2,02	-0,61 ± 2,16
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00 à 0,00)	(-0,50 à 0,00)
Intervalle	(-3,18 à 12,12)	(-18,00 à 2,00)
Valeur p		< 0,001
Cote du PIA		
N	100	100
Moyenne ± É.T.	0,11 ± 0,97	-0,33 ± 1,37
Médiane	0,00	0,00

	Placebo → Infliximab pour injection à 5 mg/kg^a	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
Écart interquartile	(0,00 à 0,00)	(0,00 à 0,00)
Intervalle	(-3,00 à 6,01)	(-11,00 à 1,00)
Valeur p		0,047

^a Patients recevant le placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection à la semaine 24 à la suite d'une permutation

La progression radiographique était définie comme une variation défavorable de la cote S-vdH modifiée (par rapport aux valeurs initiales) supérieure à la plus petite variation détectable à la semaine 24. Le paramètre de la plus petite variation détectable rend compte des variations dépassant l'erreur de mesure. Une progression radiographique a été observée chez une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo (12,0 %) que dans le groupe infliximab pour injection (3,0 %; $p = 0,017$). De même, des différences significatives en faveur de l'infliximab pour injection entre les groupes de traitement ont été observées quant à la progression radiographique basée sur les cotes de l'érosion (12,0 % des patients du groupe placebo vs 2,0 % des patients traités avec l'infliximab pour injection; $p = 0,006$) et du pincement de l'interligne articulaire (11,0 % vs 1,0 %; $p = 0,003$).

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

Dans l'étude IMPACT, toutes les observations radiographiques d'atteinte structurale ont été relevées à la semaine 50 chez des patients pour qui l'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 contrôlée par placebo, les données de l'étude IMPACT portant sur la variation de la cote S-vdH modifiée totale n'ont montré aucune progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 50 dans les deux groupes de traitement.

Capacité fonctionnelle

Les patients traités avec l'infliximab pour injection ont présenté une amélioration de la capacité fonctionnelle évaluée d'après l'indice d'incapacité HAQ (pourcentage médian d'amélioration de l'indice d'incapacité HAQ entre le début de l'étude et les semaines 14 et 24 : 42,9 % pour les patients traités avec l'infliximab pour injection vs 0,0 % pour les patients recevant le placebo; $p < 0,001$). L'indice d'incapacité HAQ médian au début de l'étude était de 1,1 dans chaque groupe de traitement. Ces réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités avec l'infliximab pour injection et des résultats positifs ont également été observés chez les patients du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection à la suite d'une permutation.

Le traitement avec l'infliximab pour injection entraîne une réponse cliniquement significative d'après les indices d'incapacité HAQ. Au cours de la période contrôlée par placebo de l'étude (24 semaines), 54,0 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ont obtenu une réduction de l'indice d'incapacité HAQ $\geq 0,3$ point comparativement à 22 % des patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Cette réponse s'est maintenue jusqu'à la semaine 54. Parmi les patients traités avec l'infliximab pour injection ayant obtenu une réduction de l'indice d'incapacité HAQ $> 0,3$ à la semaine 14, 74,1 % ont pu maintenir cette réduction jusqu'à la semaine 54. Plus de 90 % des patients traités avec l'infliximab pour injection ayant obtenu une réduction de l'indice d'incapacité HAQ $> 0,3$ aux semaines 14 et 24 ont pu maintenir cette réponse jusqu'à la semaine 54.

Dans le cadre de l'étude IMPACT menée auprès de 104 patients atteints d'arthrite psoriasique, plus de 84 % des patients traités avec l'infliximab pour injection qui avaient obtenu une réduction de l'indice d'incapacité HAQ $\geq 0,3$ point à la fin de la première année et qui ont participé à la phase de prolongation d'un an ont pu maintenir leur réponse jusqu'à la semaine 98.

Les patients traités avec l'infliximab pour injection ont également présenté une amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée d'après les scores des composantes physique et psychique globales du questionnaire 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 avec l'infliximab pour injection, comparativement à 1,0 et à 0,5 pour les patients recevant le placebo). Le score médian de la composante physique globale au début de l'étude était de 32,5 dans le groupe infliximab pour injection et de 29,8 dans le groupe placebo; le score médian de la composante psychique globale était de 47,0 dans le groupe infliximab pour injection et de 49,7 dans le groupe placebo. Ces réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités avec l'infliximab pour injection et des résultats positifs ont également été observés chez les patients du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab pour injection à la suite d'une permutation.

Maladie de Crohn active

L'innocuité et l'efficacité de doses uniques et de doses multiples d'infliximab pour injection ont été évaluées dans deux études cliniques à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, menées auprès de patients adultes atteints de la maladie de Crohn active de forme modérée à grave (indice CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*] de 220 et de 400). Les patients qui prenaient des aminosalicylés, des corticostéroïdes et/ou des immunomodulateurs pouvaient participer à ces études. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont également été évaluées dans le cadre d'une étude clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif (étude SONIC), menée auprès de patients adultes atteints de la maladie de Crohn de forme modérée à grave (indice CDAI ≥ 220 et ≤ 450) qui n'avaient jamais reçu d'immunomodulateurs. Un résumé de la méthodologie et des caractéristiques démographiques des patients de ces trois études est présenté au Tableau 23.

Tableau 23. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études sur la maladie de Crohn active

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge moyen (limites)	Sexe et race, n (%)
T16 ¹⁸	Étude à double insu, à répartition aléatoire, à dose unique et contrôlée par placebo	Dose unique de 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab pour injection ou placebo administré par voie intraveineuse	108	37,7 ans (20 à 65)	Hommes : 55 (51 %) Femmes : 53 (49 %) Blancs : 108 (100 %)
T21 ^{19,20} (ACCENT I)	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Traitement d'induction : infliximab pour injection à 5 mg/kg administré par voie intraveineuse à la semaine 0	573 patients répartis au hasard 580 patients inscrits	37 ans (18 à 76)	Hommes : 239 (42 %) Femmes : 334 (58 %) Blancs : 549 (96 %) Noirs : 12 (2 %)

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge moyen (limites)	Sexe et race, n (%)
		Traitement d'entretien : placebo administré aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46; infliximab pour injection à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46; infliximab pour injection à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6, puis à 10 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46			Asiatiques : 5 (1 %) Autres : 7 (1 %)
T67 (SONIC) ³⁴	Étude de phase IIIb multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif	Groupe I : perfusions de placebo administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et AZA à raison de 2,5 mg/kg par jour Groupe II : perfusions d'infliximab pour injection (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et placebo administré quotidiennement Groupe III : perfusions d'infliximab pour injection (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et AZA à raison de 2,5 mg/kg par jour	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 ans (18 à 80) Phase de prolongation : 36,9 ans (18 à 80)	Étude principale : H : 262 (52 %) F : 246 (48 %) Blancs : 435 (92,8 %) Noirs : 21 (4,5 %) Asiatiques : 2 (0,4 %) Autres : 11 (2,3 %)

Lors d'une étude portant sur l'administration de doses uniques¹⁸ chez 108 patients (T16), 16 % des patients recevant le placebo ont obtenu une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI de 70 points) à la semaine 4, comparativement à 81 % des patients recevant de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ($p < 0,001$). En outre, 4 % des patients recevant le placebo et 48 % des patients recevant de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ont obtenu une rémission clinique (indice CDAI < 150) à la semaine 4 (Tableau 24).

¹⁸ Targan, S.R., Hanauer, S.R., van Deventer, S.J.H., Mayer, L., Present, D., Braakman, T., DeWoody, K., Schaible, T.F., Rutgeerts, P.J., A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor α for Crohn's disease, N Engl J Med, 337(15), 1997, p. 1029-1035.

Tableau 24. Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique ou une rémission clinique à la semaine 4 après l'administration d'une seule perfusion intraveineuse

Paramètre	Placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg	Valeur p ^a
Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique ^b	4/25 (16 %)	22/27 (81 %)	< 0,001
Nombre de patients ayant obtenu 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 de l'indice CDAI

^c réduction de l'indice CDAI en deçà de 150 points

Dans une étude portant sur l'administration de doses multiples^{19,20} (ACCENT I), 580 patients ont reçu une dose d'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg à la semaine 0. Les patients qui, selon l'évaluation de l'investigateur, présentaient une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI d'au moins 25 % et d'au moins 70 points) à la semaine 2, étaient répartis au hasard en trois groupes. Ceux du groupe de traitement d'entretien avec le placebo recevaient une dose aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines; ceux du groupe de traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg recevaient une dose aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines; enfin, ceux du groupe de traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection à raison de 10 mg/kg recevaient une dose de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6, puis une dose de 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Les coparamètres principaux étaient la proportion de patients en rémission clinique (indice CDAI < 150) à la semaine 30 et le temps écoulé avant la perte de la réponse sur 54 semaines. On pouvait commencer à diminuer la dose de corticostéroïdes après la semaine 6. Les résultats obtenus pour les deux coparamètres principaux et les paramètres secondaires principaux sont résumés au Tableau 25.

Tableau 25. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude T21 (ACCENT I) sur la maladie de Crohn active : patients répartis au hasard comme répondeurs

Traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection				
Paramètre	Placebo	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
Temps médian écoulé avant la perte de la réponse ^b à la semaine 54	19	38 p = 0,002	> 54 p < 0,001	46 p < 0,001
Variation médiane du score 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 de l'indice CDAI en deçà de 150 points

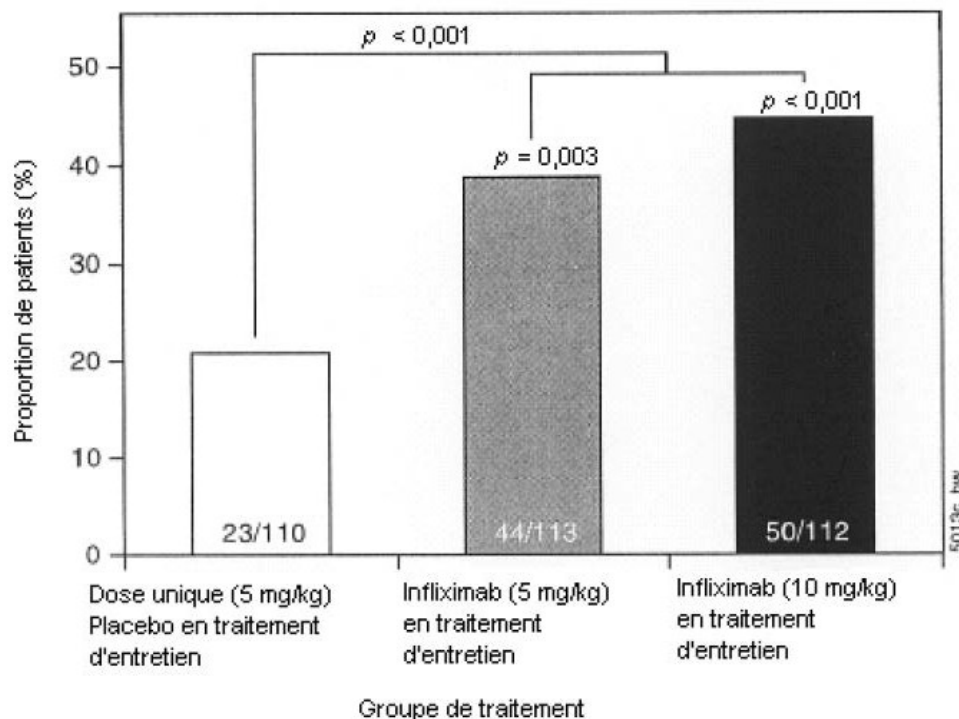
^b réduction de l'indice CDAI de plus de 25 % et de plus de 70 points

¹⁹ Hanauer, S.B., Feagan, B.G., Lichtenstein, G.R. et coll., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial, *Lancet*, 359, 2002, p. 1541-1549.

²⁰ Rutgeerts, P., Feagan, B.G., Lichtenstein, G.R. et coll., Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease, *Gastroenterology*, 126, 2004, p. 402-413.

À la semaine 2, 58 % (335) des 573 patients répartis au hasard présentaient une réponse clinique selon l'évaluation de l'investigateur. À la semaine 30, une proportion significativement plus élevée de patients des groupes de traitement d'entretien recevant 5 mg/kg et 10 mg/kg d'infliximab pour injection étaient en rémission clinique, comparativement aux patients du groupe de traitement d'entretien avec le placebo (Figure 3); des résultats similaires ont été observés à la semaine 54. Le temps écoulé avant la perte de la réponse était nettement plus long chez les patients du groupe de traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection que chez ceux du groupe de traitement d'entretien avec le placebo ($p < 0,001$). Le temps médian écoulé avant la perte de la réponse était de 46 semaines pour les groupes de traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection combinés, comparativement à 19 semaines pour le groupe de traitement d'entretien avec le placebo. Au total, 89 % (50/56) des patients qui recevaient une dose d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines et dont la réponse clinique avait disparu ont répondu à une perfusion d'infliximab pour injection à raison de 10 mg/kg.

Figure 3. Proportion de patients en rémission clinique (indice CDAI < 150) à la semaine 30; les patients comprenaient tous ceux qui avaient été répartis au hasard comme répondeurs

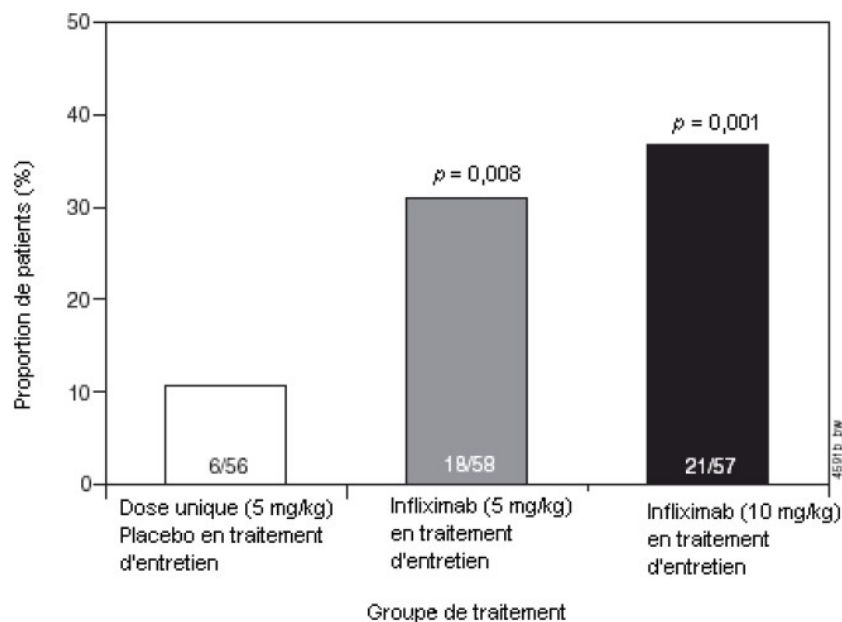


L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire SF-36 et du questionnaire spécifique aux maladies intestinales inflammatoires IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)²⁵. À la semaine 30, l'amélioration médiane du score IBDQ, par rapport au début de l'étude, était significativement plus importante dans les groupes d'entretien recevant de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ($p = 0,015$) ou de 10 mg/kg ($p = 0,001$) que dans le groupe d'entretien recevant le placebo. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54²⁵.

²⁵ Irvine, E.J., Feagan, B., Rochon, J. et coll., Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group, *Gastroenterol*, 106(2), 1994, p. 287-296.

Comme le montre la Figure 4, la proportion de patients recevant une corticothérapie au début de l'étude qui affichaient une rémission clinique et ne recevaient plus de corticostéroïdes à la semaine 30 a atteint 31 % et 37 % respectivement dans les groupes de traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection à 5 mg/kg et à 10 mg/kg, comparativement à 11 % chez les patients du groupe d'entretien avec le placebo ($p = 0,008$ et $p = 0,001$ pour les groupes d'entretien avec l'infliximab pour injection à 5 mg/kg et à 10 mg/kg, respectivement). À la semaine 22, la dose médiane de corticostéroïdes au début de l'étude (20 mg/jour) avait été réduite à 10 mg/jour dans le groupe d'entretien avec le placebo. Cette dose avait été diminuée jusqu'à atteindre 0 mg/jour dans les groupes d'entretien avec l'infliximab pour injection, ce qui indique qu'au moins 50 % de ces patients avaient pu abandonner la corticothérapie. Des résultats similaires ont été obtenus à la semaine 54.

Figure 4. Proportion de patients en rémission clinique (indice CDAI < 150) et ne prenant pas de corticostéroïdes à la semaine 30; les patients comprenaient tous ceux qui avaient été répartis au hasard comme réponders



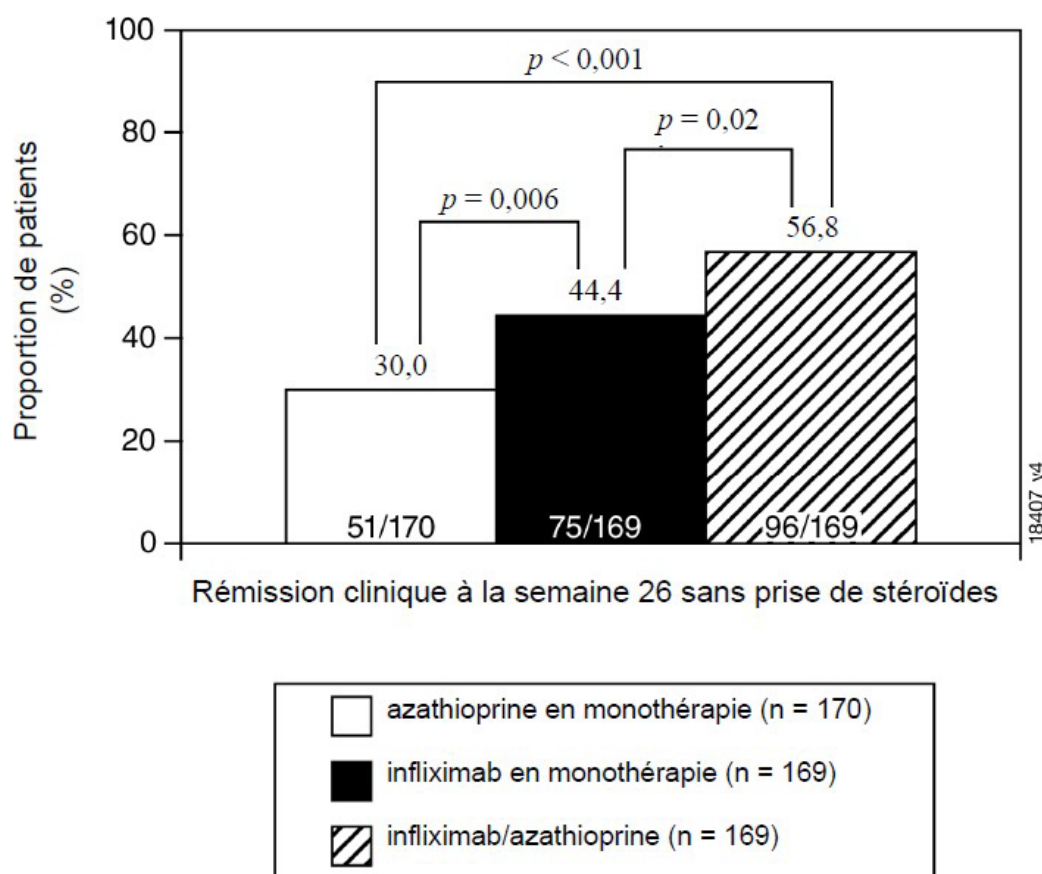
Dans un sous-groupe de patients qui étaient atteints d'ulcérations de la muqueuse au début de l'étude et qui ont participé au volet endoscopique de l'étude, 10 des 32 patients du groupe d'entretien avec l'infliximab pour injection ont présenté, à la semaine 10, une cicatrisation de la muqueuse visible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

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans une étude à double insu, à répartition aléatoire, d'une durée de 30 semaines (étude SONIC), menée auprès de 508 patients adultes atteints d'une forme modérée à grave de la maladie de Crohn (indice CDAI ≥ 220 et ≤ 450) qui n'avaient jamais reçu d'agents biologiques ni d'immunomodulateurs, tels que l'azathioprine (AZA). Dans cette étude, l'infliximab pour injection pouvait être administré selon deux schémas thérapeutiques : comme traitement d'association (infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg administré aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines, en association avec un comparateur [AZA à raison de 2,5 mg/kg/jour]) ou en monothérapie (infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines, en association avec un

placebo en capsules). Ces deux schémas thérapeutiques ont été comparés à l'administration du comparateur en monothérapie [AZA à raison de 2,5 mg/kg/jour]. Parmi les 318 patients répartis au hasard 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 de l'infliximab pour injection et/ou de l'AZA, jusqu'à la semaine 54. Les patients pouvaient prendre des corticostéroïdes et/ou des aminosalicylés en concomitance; 42 % et 54 % des patients, respectivement, prenaient ces types de médicaments au début de l'étude.

À la semaine 26, une proportion significativement plus importante de patients recevant de l'infliximab pour injection en traitement d'association ou en monothérapie ont obtenu une rémission clinique sans prise de corticostéroïdes, soit le paramètre principal de l'étude (défini comme le nombre de patients en rémission clinique [indice CDAI < 150] qui ne prenaient pas de corticostéroïdes oraux à action systémique [prednisone ou l'équivalent] depuis au moins 3 semaines et qui ne prenaient pas de budésônide à une dose > 6 mg/jour depuis au moins 3 semaines), comparativement 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 – Tous les patients de l'étude SONIC répartis au hasard



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

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

Parmi les 508 patients de l'étude SONIC répartis au hasard, 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 de l'infliximab pour injection en traitement d'association ont présenté une cicatrisation de la muqueuse (définie comme l'absence complète d'ulcérations de la muqueuse du côlon et de l'iléon terminal, tel qu'évaluée par vidéo-endoscopie) à la semaine 26, comparativement aux patients recevant de l'AZA en monothérapie (43,9 %; 47/107 vs 16,5 %; 18/109; $p < 0,001$). Un plus grand nombre de patients recevant de l'infliximab pour injection 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

Données démographiques et méthodologie des études

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo. Les études T20 et T26 (ACCENT II) ont été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn avec fistulisation présentant des fistules depuis au moins 3 mois^{22,23}. 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'AZA était permise.

Tableau 26. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen, années (plage d'âge)	Sexe
T20	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg, 10 mg/kg ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6	94	37 ans (18 à 63)	Hommes : 47 % Femmes : 53 %
ACCENT II	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivi de doses d'entretien d'infliximab pour injection à 5 mg/kg ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46	306	39 ans (18 à 78)	Hommes : 51 % Femmes : 49 %

* 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).

²² Present, D.H., Rutgeerts, P., Targan, S. et coll., Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease, *N Engl J Med*, 340, 1999, p. 1398-1405.

²³ Sands, B.E., Anderson, F.H., Bernstein, C.N. et coll., Infliximab maintenance therapy fistulizing Crohn's disease, *N Engl J Med*, 350, 2004, p. 876-885.

Un résumé des caractéristiques démographiques des patients et de la méthodologie de ces deux études est présenté au Tableau 26. Dans le cadre de l'étude ACCENT II, les patients pouvaient être recrutés s'ils présentaient des fistules rectovaginales, de même que des fistules entérocutanées productives (périanales ou abdominales). À la semaine 14 de l'étude ACCENT II, les patients dont les fistules avaient répondu favorablement au traitement (réduction d'au moins 50 % du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude) aux semaines 10 et 14 du traitement ont été séparés des patients non répondeurs, puis répartis de façon aléatoire en deux groupes pour recevoir un placebo ou une dose d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab pour injection à la semaine 14, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Résultats de l'étude

Le Tableau 27 présente les résultats obtenus pour ce qui est des paramètres principal et secondaire de l'étude T20. En plus de ces résultats, le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réponse clinique et la durée médiane de la réponse observés chez les patients traités avec l'infliximab pour injection ont été de 2 et de 12 semaines, respectivement.

Tableau 27. Résultats de l'étude T20 sur la maladie de Crohn avec fistulisation^a

Paramètre principal	Placebo	Infliximab pour injection
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 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 principal de l'étude ACCENT II était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la disparition de la réponse des fistules chez les patients qui présentaient une telle réponse à la semaine 14. Au moment de la répartition aléatoire (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 patients recevant un traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection que chez ceux qui recevaient le placebo ($p < 0,001$; Figure 6). La durée médiane entre la répartition aléatoire et la perte de réponse était supérieure à 40 semaines dans le groupe recevant un traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection, comparativement à 14 semaines chez les patients recevant un traitement d'entretien avec le placebo. Les analyses de sous-groupes de patients ayant obtenu une réponse fistulaire à la semaine 54 ont révélé que le traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection était significativement plus efficace que le traitement d'entretien avec le placebo chez les patients dont l'indice CDAI était égal ou supérieur à 150 au début de l'étude. Ces analyses semblaient indiquer que c'était aussi le cas chez les patients recevant un traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection et dont l'indice 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

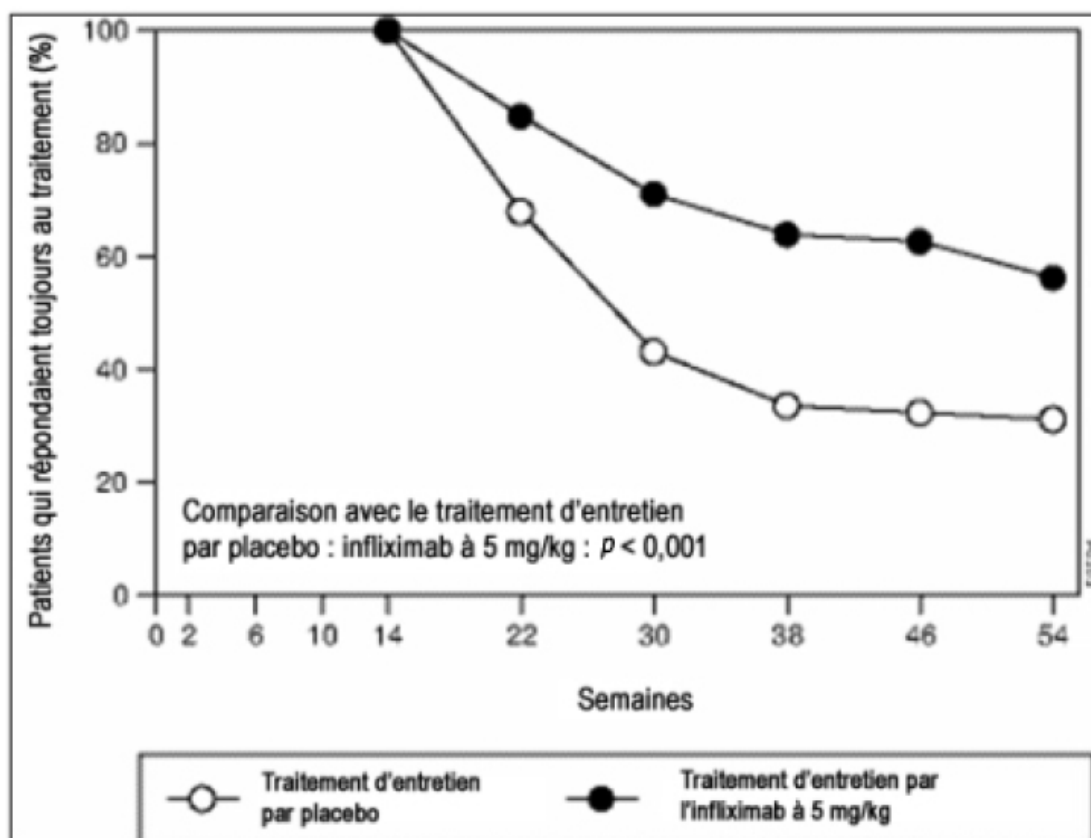


Tableau 28. Nombre de patients répartis au hasard comme répondeurs et dont les fistules ont par la suite cessé de répondre au traitement, classés par catégories de perte de réponse

	Traitement d'entretien avec le placebo	Traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection
Patients répartis au hasard	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 en raison de la maladie de Crohn	0 (0 %)	1 (1 %)
Passage à une dose plus élevée d'infliximab pour injection	13 (13 %)	7 (7 %)
Abandon en raison d'un manque d'efficacité	1 (1 %)	0 (0 %)

Les résultats obtenus pour les paramètres secondaires de l'étude ACCENT II sont présentés au Tableau 29.

Tableau 29. Résultats de l'étude T26 (ACCENT II) sur la maladie de Crohn avec fistulisation^a

Paramètres secondaires	Traitement d'entretien avec le placebo	Traitement d'entretien avec l'infliximab pour injection
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 30	26/98 (27 %)	46/96 (48 %); p = 0,002
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 54	19/98 (19 %)	33/91 (36 %); p = 0,009
Durée médiane de la fermeture des fistules	23 semaines	40 semaines; p < 0,001
Nombre de patients présentant de nouvelles fistules	19/99 (19 %)	14/96 (15 %); p = 0,391
Nombre de patients dont toutes les fistules étaient refermées de la semaine 22 à la semaine 54	16/99 (16 %)	23/96 (24 %); p = 0,174
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 30 d'après l'indice 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 l'indice CDAI ^b	2/31 (7 %)	12/33 (36 %); p = 0,004
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 30 d'après l'indice 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 l'indice 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 présentant une rémission à la semaine 30 d'après l'indice CDAI et qui étaient en rémission au début de l'étude ^b	18/40 (45 %)	26/39 (67 %); p = 0,053
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 54 d'après l'indice CDAI et qui étaient en rémission au début de l'étude ^b	15/40 (38 %)	21/39 (54 %); p = 0,145
Amélioration médiane du score IBDQ à la semaine 30 par rapport au début de l'étude ^c	4	14; p = 0,002
Amélioration médiane du score 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 l'indice 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 l'indice CDAI correspond à un indice < 150 points. La fourchette de cet indice s'étend de 0 à plus de 750.

^c Le score IBDQ peut aller de 32 à 224. Dans le cadre de l'étude ACCENT II, aucune valeur minimale n'était fixée pour que l'on juge importante une variation du score 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 avec l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg s'ils recevaient le placebo ou à une dose plus élevée d'infliximab pour injection (10 mg/kg) s'ils recevaient déjà l'infliximab pour injection. Le passage à une dose plus élevée a eu tendance à relancer la cicatrisation des fistules.

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

Au cours de l'étude ACCENT II, aucune différence n'a été notée entre les différents groupes de traitement d'entretien pour ce qui est de la proportion de patients chez qui l'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 avec l'infliximab pour injection que chez ceux recevant le traitement d'entretien avec le placebo.

Maladie de Crohn active chez les patients pédiatriques

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase II (T23) multicentrique, à répartition aléatoire 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 [*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*] : 43) malgré un traitement au moyen de corticostéroïdes ou d'immunomodulateurs (57 % des patients recevaient de la 6-MP ou de l'AZA, et 14 % du MTX; 91 % des patients recevaient 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 de l'infliximab pour injection ont également été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III (REACH) multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et à doses multiples, menée auprès de 112 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints d'une forme active modérée à grave de la maladie de Crohn (valeur médiane de l'indice PCDAI : 40) et dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante. Tous les sujets de l'étude REACH devaient prendre une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX (35 % recevaient également des corticostéroïdes au début de l'étude).

Un résumé des caractéristiques démographiques des patients et de la méthodologie des études est présenté au Tableau 30.

Tableau 30. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études sur la maladie de Crohn active chez les patients pédiatriques

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge moyen (limites)	Sexe et race, n (%)	
T55	Phase I Étude ouverte à dose unique	Perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg d'infliximab pour injection	6	9,5 ans (9,0 à 11,0)	4 (66,7 %)	Filles
					2 (33,3 %)	Garçons
					6 (100,0 %)	Blancs
					0 (0,0 %)	Noirs
					0 (0,0 %)	Asiatiques
					0 (0,0 %)	Autres

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge moyen (limites)	Sexe et race, n (%)	
T23	Phase I/II Étude à répartition aléatoire, à dose unique menée 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 pour injection Prolongation avec répétition du traitement : jusqu'à 8 perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour injection en 48 semaines	21 8/21	14,6 ans (11,0 à 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 et à répartition aléatoire comportant un traitement d'induction et un traitement d'entretien	Perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour injection pour tous les patients aux semaines 0, 2 et 6 Les patients présentant une réponse clinique à la semaine 10 ont été répartis au hasard pour recevoir en traitement d'entretien des perfusions intraveineuses de 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines	112 103/112	13,3 ans (6,0 à 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

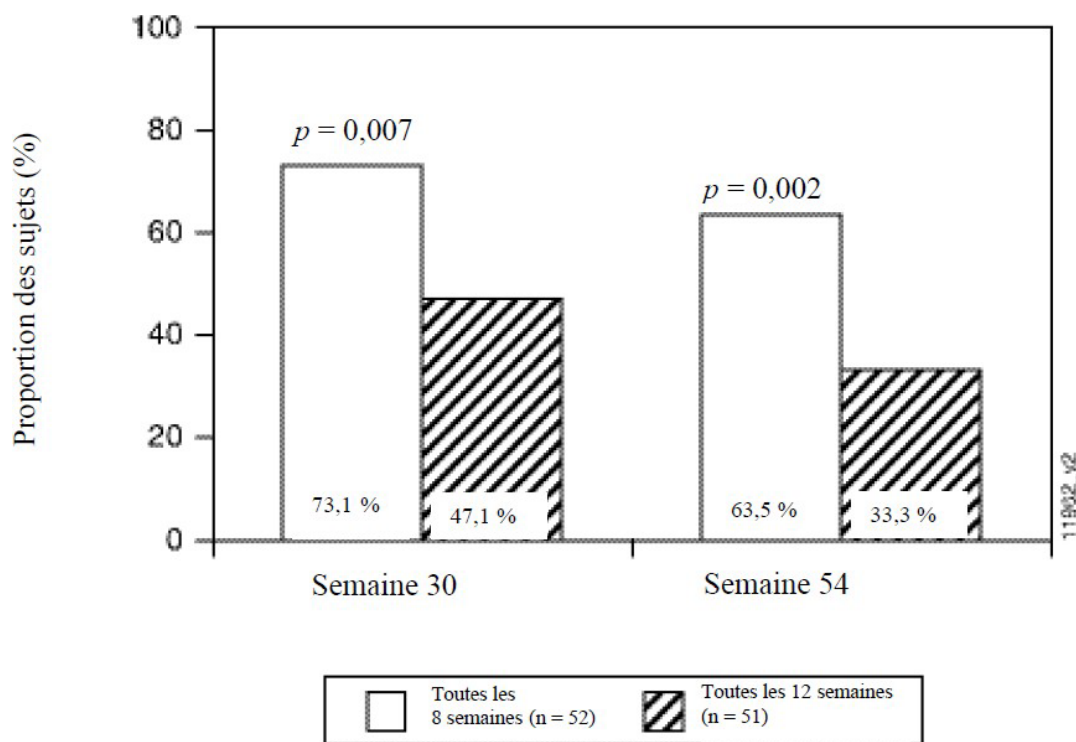
Dans l'étude de phase II (T23) à dose unique menée chez 21 patients pédiatriques, tous les patients ont obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points de l'indice CDAI ou d'au moins 10 points de l'indice PCDAl) à un moment ou à un autre au cours des 20 semaines qui ont suivi l'administration d'une dose unique d'infliximab pour injection. Une rémission clinique, définie comme l'obtention d'un indice CDAI modifié inférieur à 150 points ou d'un indice PCDAl inférieur à 10 points, a été observée chez 10 patients des groupes infliximab pour injection (47,6 %; 16,7 % dans le groupe recevant la dose de 1 mg/kg, 57,1 % dans le groupe recevant la dose de 5 mg/kg et 62,5 % dans le groupe recevant la dose de 10 mg/kg). Chez les sept patients atteints de la maladie de Crohn avec fistulisation, une fermeture des fistules a été observée à au moins une visite d'évaluation.

Dans l'étude de phase III (REACH) à doses multiples, 112 patients recevaient 5 mg/kg d'infliximab pour injection aux semaines 0, 2 et 6. Les patients qui, selon l'évaluation de l'investigateur, présentaient une réponse clinique (diminution d'au moins 15 points de l'indice PCDAl par rapport à la valeur initiale et obtention d'un indice PCDAl total $\leq$ 30 points) à la semaine 10 (n = 103), étaient répartis de façon aléatoire en deux groupes de traitement pour recevoir une perfusion d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab pour injection soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines. Si la réponse disparaissait au cours du traitement d'entretien, le passage à une dose plus élevée (10 mg/kg) ou la réduction de l'intervalle entre les doses (8 semaines) étaient permis.

À la semaine 10 de l'étude REACH, 88,4 % (99/112) des patients pédiatriques ont obtenu une réponse clinique, comparativement à 66,7 % (128/192) des patients adultes de l'étude ACCENT I. De même, à la semaine 10, 58,9 % (66/112) des patients ont obtenu une rémission clinique, définie comme l'obtention d'un indice PCDAI ≤ 10 points, comparativement à 39,1 % (75/192) des adultes de l'étude ACCENT I.

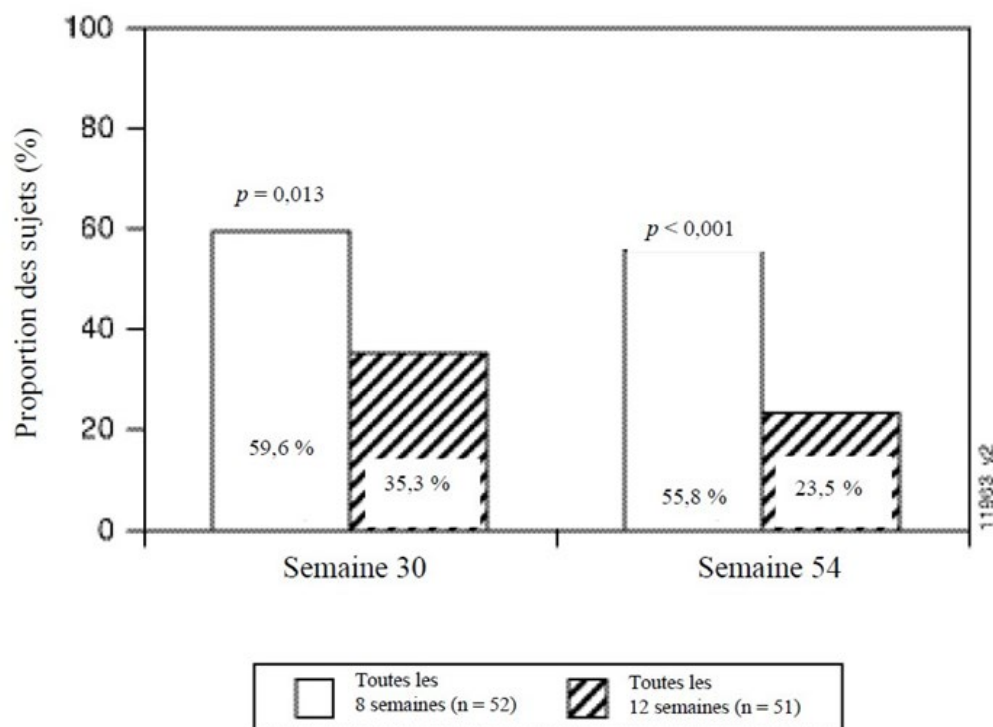
La proportion de patients présentant une réponse clinique aux semaines 30 et 54 de l'étude REACH a été déterminée pour les deux groupes de traitement d'entretien (Figure 7). À la semaine 30, cette proportion était significativement plus élevée dans le groupe dont l'intervalle entre les doses était de 8 semaines (73,1 % [38/52]) que dans celui dont l'intervalle entre les doses était de 12 semaines (47,1 % [24/51]; $p = 0,007$). À la semaine 54, elle était également significativement plus élevée chez les patients dont l'intervalle entre les doses était de 8 semaines (63,5 % [33/52]) que chez ceux dont l'intervalle était de 12 semaines (33,3 % [17/51]; $p = 0,002$).

Figure 7. Réponse clinique aux semaines 30 et 54 – Administration de 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines



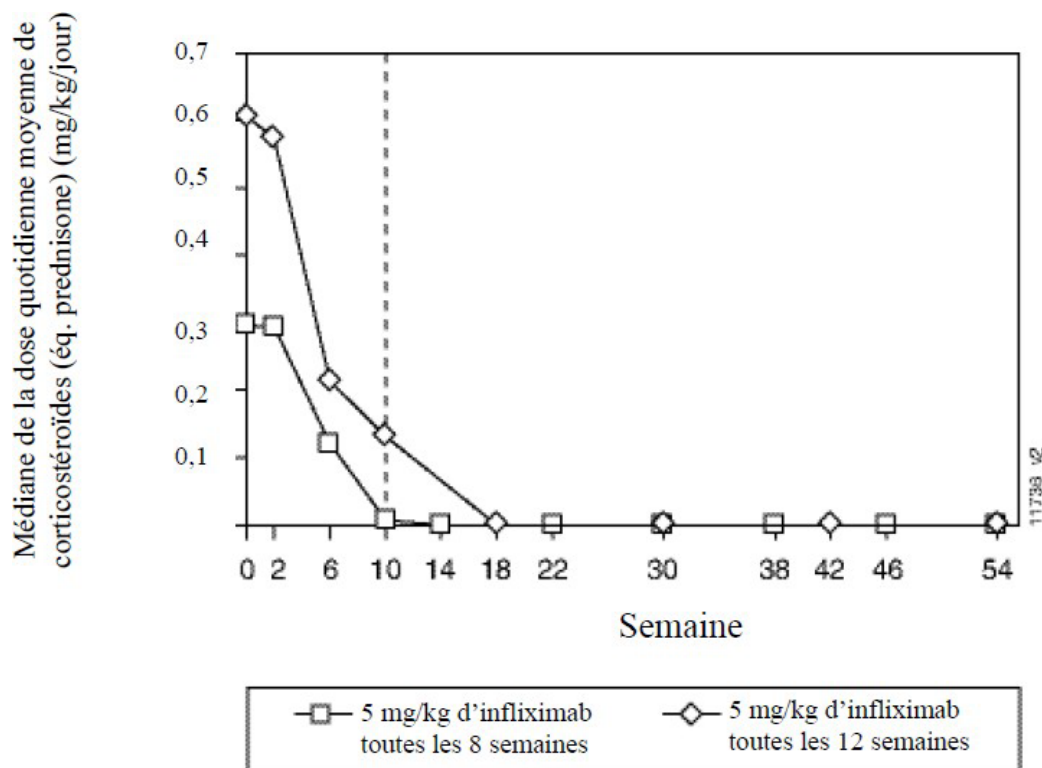
À la semaine 30 de l'étude REACH, la proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée dans le groupe de traitement d'entretien dont l'intervalle entre les doses était de 8 semaines (59,6 % [31/52]) que dans celui dont l'intervalle entre les doses était de 12 semaines (35,3 % [18/51]; $p = 0,013$). À la semaine 54, cette proportion était également significativement plus élevée chez les patients dont l'intervalle entre les doses était de 8 semaines (55,8 % [29/52]) que chez ceux dont l'intervalle était de 12 semaines (23,5 % [12/51]; $p < 0,001$) [Figure 8].

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



Chez les patients de l'étude REACH répartis au hasard, 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 % (pour le groupe dont l'intervalle entre les doses d'entretien était de 8 semaines) et 33,3 % (pour le groupe dont l'intervalle entre les doses d'entretien était de 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 % (pour le groupe dont l'intervalle entre les doses d'entretien était de 8 semaines) et 16,7 % (pour le groupe dont l'intervalle entre les doses d'entretien était de 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 pour le groupe dont l'intervalle entre les doses d'entretien était de 8 semaines et à la semaine 18 pour le groupe dont l'intervalle entre les doses d'entretien était de 12 semaines [Figure 9]).

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



Le Tableau 31 présente les résultats obtenus pour ce qui est des paramètres principal et secondaires de l'étude REACH.

Tableau 31. Résultats de l'étude T47 (REACH) menée chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn (tous les sujets répartis au hasard)

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

Paramètres principal et secondaires	Infliximab pour injection		
	Toutes les 8 semaines	Toutes les 12 semaines	Données regroupées
Diminution moyenne de la dose quotidienne de corticostéroïdes (dose équivalente de prednisone) [mg/kg/jour] par rapport à la dose initiale			
Semaine 10	-	-	0,3; p < 0,001 ^d
Semaine 30	-0,3	-0,5; p = 0,449 ^b	0,4; p < 0,001 ^d
Semaine 54	-0,3	-0,5; p = 0,434 ^b	0,4; p = 0,001 ^d
Amélioration moyenne par rapport au résultat initial dans l'étude 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 du score 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 le score z s'est amélioré d'au moins 0,5 É.T.			
Semaine 30	8/23 (34,8 %)	2/15 (13,3 %)	10/38 (26,3 %)
Semaine 54	10/23 (43,5 %)	3/15 (20,0 %)	13/38 (34,2 %)
Nombre de sujets dont le score z s'est amélioré d'au moins 1,0 É.T.			
Semaine 30	1/23 (4,3 %)	0/15 (0 %)	1/38 (2,6 %)
Semaine 54	3/23 (13,0 %)	1/15 (6,7 %)	4/38 (10,5 %)

^a La réponse clinique est définie comme une diminution d'au moins 15 points de l'indice PCDAI par rapport à la valeur initiale et un indice total ne dépassant pas 30 points.

^b Les valeurs p ont été calculées à l'aide d'un test du chi carré et visent à comparer les résultats obtenus pour les deux groupes de traitement d'entretien (intervalles entre les doses de 8 ou 12 semaines).

^c La rémission clinique est définie comme l'obtention d'un indice PCDAI ≤ 10 points.

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

^e Tous les sujets traités.

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

L'impact de la maladie intestinale sur les patients a été évalué au moyen du questionnaire IMPACT III (dont le score 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. Une amélioration significative du score IMPACT III a été observée à la semaine 10, par rapport à la valeur initiale (23,9 pour les sujets répartis au hasard et 22,9 pour les sujets traités; p < 0,001), ainsi qu'aux

semaines 30 et 54 (21,1 et 24,3, respectivement, pour tous les sujets répartis au hasard; $p < 0,001$ pour tous les points d'évaluation) chez les patients traités avec l'infliximab pour injection.

Le score 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 sexe et du même âge. À la semaine 54, parmi les enfants qui avaient un retard de maturité osseuse et qui avaient reçu 5 mg/kg d'infliximab pour injection toutes les 8 semaines ($n = 23$ au début de l'étude), 43,5 % ont vu leur score z s'améliorer d'au moins 0,5 écart-type, et 13,0 % ont connu une amélioration d'au moins 1 écart-type (par rapport à la population de référence).

Psoriasis en plaques

L'efficacité et l'innocuité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, menées auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques chronique et stable; les patients avaient une surface corporelle atteinte d'au moins 10 %, avaient obtenu un indice PASI minimal de 12 et étaient candidats à un traitement antipsoriasique à action 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 populations des deux études sont résumées au Tableau 32.

Tableau 32. Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets des études EXPRESS et EXPRESS II répartis au hasard

	Étude EXPRESS	Étude EXPRESS II
Sujets répartis au hasard	378	835
Sexe		
N	378	835
Hommes	268 (70,9 %)	554 (66,3 %)
Femmes	110 (29,1 %)	281 (33,7 %)
Race		
N	378	835
Blancs	369 (97,6 %)	773 (92,6 %)
Noirs	2 (0,5 %)	19 (2,3 %)
Asiatiques	4 (1,1 %)	23 (2,8 %)
Autres	3 (0,8 %)	20 (2,4 %)
Âge (ans)		
N	378	835
Moyenne $\pm$ É.T.	42,8 $\pm$ 11,9	44,0 $\pm$ 12,7
Médiane	42	44
Écart interquartile	(34,0 à 51,0)	(34,0 à 53,0)
Intervalle	(19,0 à 76,0)	(18,0 à 80,0)
Poids (kg)		
N	375	835

	Étude EXPRESS	Étude EXPRESS II
Moyenne $\pm$ É.T.	86,6 $\pm$ 19,8	91,9 $\pm$ 22,8
Médiane	86	88,9
Écart interquartile	(73,2 à 96,5)	(76,0 à 104,0)
Intervalle	(43,0 à 162,3)	(44,3 à 184,2)
Taille (cm)		
N	377	835
Moyenne $\pm$ É.T.	172,6 $\pm$ 10,0	171,8 $\pm$ 9,8
Médiane	173,0	172,0
Écart interquartile	(166,0 à 180,0)	(165,0 à 179,0)
Intervalle	(145,0 à 194,0)	(137,0 à 200,0)

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

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

L'étude EXPRESS a également permis d'évaluer les paramètres suivants : proportion de patients dont les lésions étaient « résorbées » ou « minimales » d'après l'évaluation sPGA (*Static Physician's Global Assessment*) et proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 90 % de l'indice PASI par rapport à la valeur initiale. L'évaluation sPGA est une échelle en 6 points, allant de 5 (lésions graves) à 0 (lésions résorbées); elle dénote l'évaluation globale par le professionnel de la santé 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 l'évaluation rPGA (*Relative Physician's Global Assessment*) et la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 90 % de l'indice PASI par rapport à la valeur initiale. L'évaluation rPGA est une échelle en 6 points, allant de 6 (pires lésions) à 1 (lésions résorbées); les scores sont attribués en fonction de la situation de départ. Un score a été attribué à l'ensemble des lésions en tenant compte de la surface corporelle atteinte 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 indice PASI initial médian variant de 17 à 22. Dans l'étude EXPRESS, le classement des patients en fonction des critères de l'évaluation 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 à action systémique était de 71 % dans l'étude EXPRESS et de 55 % dans l'étude EXPRESS II; 65 à 71 % des patients de l'étude EXPRESS et 50 à 55 % des patients de l'étude EXPRESS II avaient subi une photothérapie aux UVB.

À la semaine 10 des deux études, la réponse PASI 75 a été obtenue par plus de patients traités avec l'infliximab pour injection à raison de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg que de patients recevant le placebo (Tableau 33 et Tableau 34). À la semaine 6 de l'étude EXPRESS II, 78 % et 48 % des patients traités avec l'infliximab pour injection à raison de 3 mg/kg ont obtenu une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75, respectivement. Les résultats regroupés des deux études ont montré que 88 à 90 % et 56 à 62 % des patients traités avec l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ont obtenu une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75, respectivement. À la semaine 10, les composantes individuelles de l'indice 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 avec l'infliximab pour injection, les lésions ont pu être qualifiées de minimales ou de résorbées (selon les critères de l'évaluation sPGA) ou de nettement atténuées ou résorbées (selon les critères de l'évaluation rPGA), comparativement aux résultats obtenus avec le placebo.

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

Tableau 33. Réponse PASI et évaluation sPGA^b aux semaines 10, 24 et 50 (étude EXPRESS)

	Placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
	(n = 77)	(n = 301)
Semaine 10	77	301
Réponse PASI 90	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)
Réponse PASI 75	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
Réponse PASI 50	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Semaine 24	77	276
Réponse PASI 90	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)

	Placebo	Infliximab pour injection à 5 mg/kg
	(n = 77)	(n = 301)
Réponse PASI 75	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
Réponse PASI 50	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Semaine 50	S.O.	281
Réponse PASI 90	S.O.	127 (45,2 %)
Réponse PASI 75	S.O.	170 (60,5 %)
Réponse PASI 50	S.O.	193 (68,7 %)
Évaluation 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, comparativement au placebo

^b sPGA : *Static Physician's Global Assessment*

S.O. : sans objet; il n'existe aucune donnée pour le groupe placebo en raison de la permutation au traitement avec l'infliximab pour injection avant la semaine 50.

Tableau 34. Réponse PASI et évaluation rPGA^b à la semaine 10 (étude EXPRESS II)

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

^a p < 0,001, comparativement au placebo

^b rPGA : *Relative Physician's Global Assessment*

Aux semaines 24 et 50 de l'étude EXPRESS, une réponse PASI 75 a été obtenue par 82 % et 61 % des patients, respectivement. À la semaine 50, 45 % des patients ont obtenu une réponse PASI 90. Chez les répondeurs ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 10, 89 % ont maintenu cette réponse 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 de l'ongle NAPS (Nail Psoriasis Severity Index) a permis d'évaluer quatre composantes de l'atteinte de la matrice de l'ongle et quatre composantes de l'atteinte du lit de l'ongle au moyen d'une échelle allant de 0 à 8 points, la gravité de l'atteinte augmentant avec le chiffre. L'indice NAPS médian initial était de 4. L'amélioration maximale dans le groupe infliximab pour injection s'est produite à la semaine 24 : elle consistait en une amélioration médiane de 2 points comparativement à 0 dans le groupe placebo. À la semaine 50, l'amélioration médiane de 2 points de l'indice NAPS s'était maintenue dans le groupe infliximab pour injection.

Dans l'étude EXPRESS II, parmi les quatre schémas thérapeutiques d'entretien évalués, la réponse la plus durable s'est manifestée dans le groupe ayant reçu de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Aux semaines 26 et 50, une réponse PASI 75 a été obtenue par 78 % et 55 % des patients, respectivement, et une réponse PASI 90, par 56 % et

34 % des patients, respectivement. Parmi les répondeurs qui recevaient de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg toutes les 8 semaines et qui ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 10, 83 % ont maintenu cette réponse et 61 % ont obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 26. Pour les mêmes réponses à la semaine 50, les proportions de patients étaient de 60 % et de 40 %, respectivement.

La durée médiane de maintien 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.

Dans le cadre des études EXPRESS et EXPRESS II, une analyse *a posteriori* a été effectuée afin de déterminer le nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique importante, définie comme le maintien d'une amélioration d'au moins 90 % de l'indice PASI lors de visites consécutives pendant au moins 24 semaines. Une réponse clinique importante a été observée chez 36 % des patients de l'étude EXPRESS et chez 31 % de ceux de l'étude EXPRESS II ayant reçu de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg toutes les 8 semaines comme traitement d'entretien.

Dans l'étude EXPRESS II, la réponse à la répétition du traitement a été évaluée chez les patients qui avaient été répartis au hasard 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 recevant de l'infliximab pour injection à raison de 3 mg/kg PRN et chez environ 84 % des patients du groupe recevant de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg PRN.

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

COLITE ULCÉREUSE

Données démographiques et méthodologie des études

L'efficacité et l'innocuité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo. Les patients étaient des adultes atteints de colite ulcéreuse active de forme modérée à grave (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique ≥ 2) dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante. 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 répartis de façon aléatoire à la semaine 0 pour recevoir un placebo, de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ou de l'infliximab pour injection à raison de 10 mg/kg 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. La méthodologie des études et les caractéristiques démographiques des patients des deux études sont résumées au Tableau 35.

Tableau 35. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études sur la colite ulcéreuse

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge médian (limites)	Sexe et race n (%)
37 (ACT 1)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en mode parallèle et menée chez des patients atteints de CU active de forme modérée à grave malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Infliximab pour injection (5 mg/kg ou 10 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivi de perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 46	364	41,9 ans (18,0 à 81,0)	Hommes : 222 (61,0 %) Femmes : 142 (39,0 %) Blancs : 340 (93,4 %) Noirs : 6 (1,6 %) Asiatiques : 4 (1,1 %) Autres : 14 (3,8 %)
T46 (ACT 2)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en mode parallèle et menée chez des patients atteints de CU active de forme modérée à grave malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Infliximab pour injection (5 mg/kg ou 10 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, suivi de perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 22	364	40,0 ans (18,0 à 82,0)	Hommes : 215 (59,1 %) Femmes : 149 (40,9 %) Blancs : 344 (94,5 %) Noirs : 8 (2,2 %) Asiatiques : 5 (1,4 %) Autres : 7 (1,9 %)

Dans la première étude (ACT 1), on a réparti de façon aléatoire 364 patients qui prenaient de la 6-mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA) ou des corticostéroïdes oraux, qui n'avaient pas répondu à ces agents ou qui ne les toléraient pas. Dans la seconde étude (ACT 2), on a réparti de façon aléatoire 364 patients qui prenaient de la 6-MP, de l'AZA, des aminosalicylés ou des corticostéroïdes oraux, qui n'avaient pas répondu 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 généralement similaires dans tous les groupes. Toutefois, comme les critères d'inclusion 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, saignement rectal, résultats endoscopiques et évaluation globale du professionnel de la santé. Chaque sous-score est mesuré selon une échelle de 0 à 3, où « 0 » indique une situation normale, et « 3 », une activité intense. Le score Mayo représente la somme de ces quatre sous-scores. La réponse clinique était définie comme une diminution du score Mayo d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en plus d'une diminution d'au moins un point du sous-score de saignement rectal (ou encore d'un sous-score de saignement rectal évalué à 0 ou 1), par rapport aux valeurs initiales. La rémission clinique était définie comme un score Mayo $\leq$ 2 points, aucun des sous-scores ne devant dépasser 1.

Réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation de la muqueuse

Dans les études ACT 1 et ACT 2, le pourcentage de patients présentant une réponse clinique à la semaine 8 (le paramètre principal) était significativement plus élevé dans les groupes infliximab pour injection que dans les groupes placebo (Figure 10). Le Tableau 36 et le Tableau 37 présentent les paramètres principal et secondaires des études ACT 1 et ACT 2, respectivement.

Tableau 36. Résultats sur l'efficacité de l'étude T37 (ACT 1) – Colite ulcéreuse

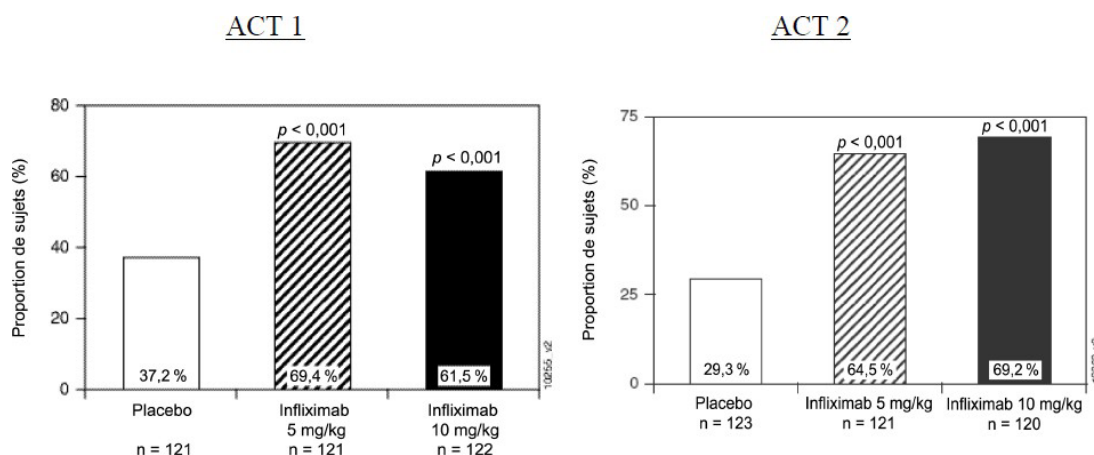
	Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
Patients répartis au hasard	n = 121	n = 121	n = 122
Paramètre			
Paramètre principal			
Réponse clinique à la semaine 8	45 (37,2 %)	84 (69,4 %)	75 (61,5 %)
n (%)		p < 0,001	p < 0,001
Paramètres secondaires			
Réponse clinique à la semaine 30	36 (29,8 %)	63 (52,1 %)	62 (50,8 %)
n (%)		p < 0,001	p = 0,002
Réponse clinique à la semaine 54	24 (19,8 %)	55 (45,5 %)	54 (44,3 %)
n (%)		p < 0,001	p < 0,001
Rémission clinique à la semaine 8	18 (14,9 %)	47 (38,8 %)	39 (32,0 %)
n (%)		p < 0,001	p = 0,002
Rémission clinique à la semaine 30	19 (15,7 %)	41 (33,9 %)	45 (36,9 %)
n (%)		p = 0,001	p < 0,001
Rémission clinique à la semaine 54	20 (16,5 %)	42 (34,7 %)	42 (34,4 %)
n (%)		p = 0,001	p = 0,001
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8	41 (33,9 %)	75 (62,0 %)	72 (59,0 %)
n (%)		p < 0,001	p < 0,001
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 30	30 (24,8 %)	61 (50,4 %)	60 (49,2 %)
n (%)		p < 0,001	p < 0,001
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 54	22 (18,2 %)	55 (45,5 %)	57 (46,7 %)
n (%)		p < 0,001	p < 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 %)	14 (19,2 %)
		p = 0,030	p = 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 %)	12 (16,4 %)
		p = 0,006	p = 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 %)	45 (36,9 %)
		p < 0,001	p < 0,001
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	8 (6,6 %)	24 (19,8 %)	25 (20,5 %)
		p = 0,002	p = 0,002
Variation médiane du score IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 8	16	39	33
		p < 0,001	p = 0,001
Variation médiane du score IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 30	0	27	31
		p = 0,002	p = 0,004
Variation médiane du score IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 54	0	26	19
		p < 0,001	p < 0,001

Tableau 37. Résultats sur l'efficacité de l'étude T46 (ACT 2) – Colite ulcéreuse

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

Dans les deux études, le pourcentage de patients qui présentaient une réponse clinique, une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse était significativement plus élevé dans les deux groupes infliximab pour injection que dans les groupes placebo (Tableau 38). Tous ces effets se sont maintenus jusqu'à la fin de chacune des études (la semaine 54 pour l'étude ACT 1 et la semaine 30 pour l'étude ACT 2). De plus, une réponse soutenue et une rémission soutenue ont été observées chez une proportion plus importante de patients (le double environ) des deux groupes infliximab pour injection, comparativement aux groupes placebo.

Figure 10. Proportion de sujets répartis au hasard présentant une réponse clinique à la semaine 8 (paramètre principal) dans les études ACT 1 et ACT 2



Dans le cadre des études ACT 1 et ACT 2, la proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 30 était significativement plus élevée dans les groupes recevant de l'infliximab pour injection à raison de 5 mg/kg ou 10 mg/kg que dans les groupes placebo (Tableau 38). De plus, la proportion de patients présentant une réponse soutenue (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8 et 30) était environ deux fois plus élevée dans les groupes infliximab pour injection que dans les groupes placebo.

Lors de l'étude ACT 1, la proportion de patients présentant une réponse clinique et la proportion de patients présentant une réponse soutenue à la semaine 54 (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54) étaient significativement plus importantes chez les sujets traités avec l'infliximab pour injection que chez ceux recevant le placebo (Tableau 38).

Tableau 38. Proportion de sujets présentant une réponse clinique et une réponse soutenue

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

Étude ACT 1				Étude ACT 2		
Infliximab pour injection				Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets présentant 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 p		< 0,001	< 0,001			

Au cours des 46 premières semaines de l'étude ACT 1, 46,7 % des sujets ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude, soit 62,0 % des patients recevant le placebo et 39,1 % des sujets traités avec l'infliximab pour injection. La raison de l'abandon des perfusions à l'étude la plus fréquente a été l'absence d'efficacité, ce qui s'est produit chez près de deux fois plus de patients recevant le placebo que de sujets traités avec l'infliximab pour injection (46,3 % vs 24,3 %, respectivement). Dans l'ensemble, 29,1 % des sujets de l'étude ACT 2 ont cessé de recevoir les perfusions à l'étude avant la semaine 22. Plus précisément, 45,5 % des sujets recevant le placebo et 20,7 % des sujets traités avec l'infliximab pour injection ont arrêté les perfusions à l'étude. Dans l'étude ACT 2, tout comme dans l'étude ACT 1, la raison la plus fréquente de l'abandon des perfusions à l'étude a été le manque d'efficacité, ce qui s'est produit chez 32,5 % des sujets recevant le placebo et chez 16,6 % de ceux traités avec l'infliximab pour injection.

Dans les études ACT 1 et ACT 2, la réponse au traitement avec l'infliximab pour injection était systématiquement supérieure, comparativement aux groupes placebo, comme le montrent tous les sous-scores Mayo aux semaines 8, 30 et 54 (étude ACT 1 seulement) [Tableau 39].

Tableau 39. Proportion de sujets des études ACT 1 et ACT 2 dont les sous-scores Mayo indiquaient une absence d'activité de la maladie ou une faible activité

Étude ACT 1				Étude ACT 2		
Infliximab pour injection				Infliximab pour injection		
	Placebo (n = 121)	5 mg/kg (n = 121)	10 mg/kg (n = 122)	Placebo (n = 123)	5 mg/kg (n = 121)	10 mg/kg (n = 120)
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.
Saignement rectal						
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 générale par le 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 %

Étude ACT 1				Étude ACT 2		
Infliximab pour injection				Infliximab pour injection		
	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)
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, la proportion de sujets présentant une rémission clinique était significativement plus élevée dans les groupes infliximab pour injection que dans les groupes placebo ($p \leq 0,003$ pour toutes les comparaisons) (Tableau 40). La rémission s'est maintenue (c.-à-d. une rémission clinique observée aux semaines 8 et 30) chez plus de sujets traités avec l'infliximab pour injection que de sujets recevant le placebo. Parmi les patients soumis à une corticothérapie au début de l'étude, la proportion de patients à présenter une rémission clinique à la semaine 30 et à pouvoir arrêter la corticothérapie était significativement plus élevée dans les groupes ayant reçu de l'infliximab pour injection au cours de l'étude ACT 1 ou ACT 2 comparativement aux groupes ayant reçu le placebo (22,3 % vs 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 en rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54) étaient significativement plus élevées chez les sujets traités avec l'infliximab pour injection que chez ceux recevant le placebo. Environ deux fois plus de sujets traités avec l'infliximab pour injection présentaient une rémission clinique à la semaine 54 et ont pu arrêter la corticothérapie, comparativement aux sujets recevant le placebo (Tableau 40).

Tableau 40. Proportion de sujets en rémission clinique, en rémission soutenue, ainsi qu'en rémission clinique et ne recevant plus de corticostéroïdes

Étude ACT 1				Étude ACT 2		
Infliximab pour injection				Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets répartis au hasard	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 p		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 30	15,7 %	33,9 %	36,9 %	10,6 %	25,6 %	35,8 %
Valeur p		0,001	< 0,001		0,003	< 0,001
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 30 (rémission clinique aux semaines 8 et 30)	8,3 %	23,1 %	26,2 %	2,4 %	14,9 %	22,5 %
Valeur p		0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54	16,5 %	34,7 %	34,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur p		0,001	0,001			
Sujets 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 p		0,002	0,002			
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude	79	70	73	60	60	66

Étude ACT 1				Étude ACT 2		
Infliximab pour injection				Infliximab pour injection		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets en rémission clinique à la semaine 30 et ayant pu arrêter la corticothérapie	10,1 %	24,3 %	19,2 %	3,3 %	18,3 %	27,3 %
Valeur p		0,030	0,125		0,01	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54 et ayant pu arrêter la corticothérapie	8,9 %	25,7 %	16,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur p		0,006	0,149	S.O.	S.O.	S.O.

La cicatrisation de la muqueuse était définie comme 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, la proportion de patients ayant obtenu une cicatrisation de la muqueuse était significativement plus élevée dans les groupes recevant les doses de 5 mg/kg et 10 mg/kg que dans les groupes placebo (Tableau 41). Dans les deux études, cette proportion était semblable entre les deux groupes infliximab pour injection.

Tableau 41. Proportion de sujets ayant obtenu une cicatrisation de la muqueuse

Étude ACT 1				Étude ACT 2		
Infliximab pour injection				Infliximab pour injection		
Cicatrisation de la muqueuse ¹	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets répartis au hasard	121	121	122	123	121	120
À la semaine 8	33,9 %	62,0 %	59,0 %	30,9 %	60,3 %	61,7 %
Valeur p		< 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 p		< 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 p		< 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. Le questionnaire IBDQ est spécialement conçu pour les patients atteints d'une maladie inflammatoire des intestins. Le questionnaire SF-36 est un questionnaire général sur l'état de santé largement utilisé pour évaluer le bien-être physique et mental des patients présentant diverses affections.

Les scores médians totaux obtenus au début de l'étude pour le questionnaire IBDQ étaient semblables entre les groupes de traitement. Aux semaines 8 et 30 des études ACT 1 et ACT 2 et à la semaine 54 de l'étude ACT 1, les groupes infliximab pour injection combinés présentaient une amélioration médiane plus importante par rapport au début de l'étude que le groupe placebo ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons) [Tableau 42]. Des améliorations semblables ont également été observées pour les quatre composantes du score IBDQ (intestinale, émotionnelle, physique et sociale) [$p \leq 0,015$ pour toutes les comparaisons entre les groupes infliximab pour injection combinés et le groupe placebo]. Aux semaines 8 et 30 des études ACT 1 et ACT 2 et à la semaine 54 de l'étude ACT 1, l'amélioration des scores des composantes physique et psychique globales du questionnaire SF-36 était plus importante chez les sujets des groupes infliximab pour injection combinés que dans le groupe placebo ($p \leq 0,044$ pour toutes les comparaisons) [Tableau 42].

Tableau 42. Résumé [moyenne (médiane)] des valeurs initiales et des variations du score IBDQ total et des scores des composantes physique et psychique globales du questionnaire SF-36

Étude ACT 1			Étude ACT 2	
	Placebo	Infliximab pour injection*, valeur p	Placebo	Infliximab pour injection*, valeur p
Sujets répartis au hasard	121	243	123	241
IBDQ				
Score 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				
Composante physique globale				
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.
Composante psychique globale				
Début de l'étude	39,5 (38,8)	41,2 (42,7)	39,3 (39,0)	40,3 (42,3)
Variation à la semaine 8	3,1 (0,0)	6,1 (3,6); 0,020	3,0 (0,0)	6,2 (3,2); 0,003
Variation à la semaine 30	3,1 (0,0)	5,9 (1,8); 0,012	4,4 (0,0)	6,5 (3,5); 0,021
Variation à la semaine 54	1,3 (0,0)	5,1 (0,0); 0,001	S.O.	S.O.

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

Les données regroupées des études ACT 1 et ACT 2 ont montré 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 infliximab pour injection combinés que dans le groupe placebo (9 hospitalisations vs 18 pour 100 sujets; $p = 0,005$). Aucune différence notable n'a été observée à ce sujet entre les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'infliximab pour injection : dans les deux cas, le nombre moyen d'hospitalisations en raison d'une colite ulcéreuse était significativement moins élevé que dans le groupe placebo ($p \leq 0,030$). Un avantage semblable a été observé jusqu'à la semaine 54 dans l'étude ACT 1.

Dans les études ACT 1 et ACT 2, le temps écoulé avant la première hospitalisation liée à la colite ulcéreuse était plus long dans les groupes infliximab pour injection combinés que dans le groupe placebo. Après les 54 semaines 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 trois 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, après avoir fini ou abandonné l'étude sur la colite ulcéreuse ou sa phase de prolongation. Les patients des études ACT 1 et ACT 2 qui n'avaient pas terminé la période de suivi de 54 semaines après la première perfusion à l'étude et qui n'avaient pas participé à la phase de suivi à long terme sur l'innocuité ont été encouragés à participer à une sous-étude de chacune des études ACT afin de permettre de recueillir de façon

rétrospective des données ciblées sur les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la colite ulcéreuse, y compris la colectomie.

Le temps écoulé avant la colectomie a été mesuré chez tous les patients ayant participé aux études sur la colite ulcéreuse pendant les 54 semaines qui suivaient la première perfusion de l'étude. Les données sur la colectomie étaient regroupées et provenaient des études ACT 1 et ACT 2 (y compris les données recueillies de façon rétrospective), de la phase de prolongation de l'étude ACT 2 et du suivi à long terme sur l'innocuité. Des données complètes de suivi sur la colectomie ont été recueillies chez 630 des 728 patients des études ACT; ces données étaient incomplètes chez 98 patients (13,5 %). Des données de suivi complètes sur la colectomie ont été obtenues de manière rétrospective chez 37 de ces 630 patients. La proportion de patients ayant subi une colectomie à n'importe quel moment au cours des 54 semaines qui suivaient la première perfusion s'établit de la façon suivante : 11,6 % (28/242) dans le groupe infliximab pour injection à 5 mg/kg, 7,4 % (18/242) dans le groupe infliximab pour injection à 10 mg/kg et 14,8 % (36/244) dans le groupe placebo.

Colite ulcéreuse chez les patients pédiatriques

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab pour injection ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase III, multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et en mode parallèle, menée auprès de 60 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (âge médian de 14,5 ans) atteints de colite ulcéreuse active de forme modérée à grave (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 au moyen d'immunomodulateurs et la réduction de la dose de corticostéroïdes étaient permis après la semaine 0.

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

Un résumé des caractéristiques démographiques des patients et de la méthodologie de l'étude sur la colite ulcéreuse chez des patients pédiatriques est présenté au Tableau 43.

Tableau 43. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie de l'étude sur la colite ulcéreuse chez des patients pédiatriques

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge médian (limites)	Sexe et race n (%)
T72	Étude de phase III multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et en mode parallèle	Perfusions intraveineuses d'infliximab pour injection à 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 répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement d'entretien au moyen de perfusions intraveineuses d'infliximab pour injection à 5 mg/kg administrées toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46 ou toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 42.	60 6 patients sur 15 (âgés de 6 à 11 ans) et 23 patients sur 45 (âgés de 12 à 17 ans) ont terminé l'étude	14,5 ans (6,0 à 17,0)	Sexe : Garçons : 28 (46,7) Filles : 32 (53,3) Race : blanche : 49 (81,7) noire : 5 (8,3) asiatique : 3 (5,0) autre : 3 (5,0)

Le paramètre principal était la réponse clinique à la semaine 8, définie comme une diminution du score Mayo d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, par rapport aux valeurs initiales, associée à une diminution d'au moins un point du sous-score de saignement rectal, ou encore à un sous-score de saignement rectal évalué à 0 ou 1.

Les paramètres secondaires principaux comprenaient la rémission clinique évaluée par le score Mayo à la semaine 8, la rémission évaluée au moyen de l'indice d'activité de la colite ulcéreuse en pédiatrie PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*)³⁴ 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 de l'efficacité.

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 ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 8 était semblable 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 comme un score Mayo ≤ 2 points, aucun des sous-scores ne devant dépasser 1. La rémission était également définie comme un indice PUCAI < 10 points. À la semaine 8, l'infliximab pour injection avait permis d'obtenir une rémission clinique chez

³⁴ Turner, D., Otley, A.R., Mack, D. et coll., Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study, *Gastroenterology*, 133, 2007, p. 423-432.

40 % (24/60) des patients d'après le score Mayo, et chez 33,3 % (17/51) des patients d'après l'indice PUCAI.

La proportion de patients en rémission à la semaine 54 d'après l'indice 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.

La dose a dû être augmentée à 10 mg/kg aux 8 semaines chez 9 des 22 patients qui recevaient des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

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

Dans l'ensemble, bien que certaines différences aient été observées 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 indiquant une efficacité supérieure dans l'un ou l'autre des groupes d'âge n'a été mise en évidence par l'étude. Les différences observées entre le groupe des 6 à 11 ans et celui des 12 à 17 ans sont toutefois difficiles à évaluer en raison de la faible taille de l'échantillon, en particulier dans le groupe des 6 à 11 ans (15 patients).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité 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 pour injection à des êtres humains. Bien que l'infliximab pour injection n'inhibe pas le TNF- α chez le rat, des études de toxicité portant sur une dose unique et sur des doses répétées administrées pendant une semaine ont été réalisées uniquement pour évaluer les effets potentiels non spécifiques du médicament.

Dans les études effectuées chez le rat, 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 ont été observées lors de l'administration de doses uniques ≥ 10 mg/kg et de sept doses quotidiennes ≥ 10 mg/kg. Ces modifications ne sont pas attribuables aux effets pharmacodynamiques de l'anticorps, car l'infliximab pour injection 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, les effets hématologiques et hépatiques liés à l'infliximab pour injection observés chez le rat ne peuvent pas s'appliquer aux êtres humains.

Plusieurs études portant sur l'innocuité de l'infliximab pour injection ont été réalisées chez des chimpanzés. Les résultats de ces études ont montré que l'infliximab pour injection était bien

toléré à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour administrées pendant au moins 3 jours consécutifs et à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour administrées pendant au moins 5 jours. Durant ces études chez le chimpanzé, on n'a observé aucun signe de toxicité liée à l'infliximab pour injection, y compris des effets hépatiques ou hématologiques anormaux comme ceux observés chez le rat. Les résultats de ces études ont montré que des doses uniques d'infliximab pour injection 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 pour injection a été administré à des chimpanzés à des doses uniques pouvant atteindre 30 mg/kg, jusqu'à concurrence d'une dose totale de 90 mg/kg (dose de 30 mg/kg X 3), sur 3 jours consécutifs sans produire de signes manifestes de toxicité; cette dose correspond à environ 3,5 à 6,0 fois la dose totale de 15 mg/kg (dose de 5 mg/kg X 3) proposée chez 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 pour injection, 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 avec 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 observé. 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.

Carcinogénicité

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des études non cliniques relatives aux effets toxiques de l'infliximab pour injection sur la reproduction et le développement n'ont pas été effectuées, car la réactivité croisée interspèces de l'infliximab pour injection se limite aux chimpanzés. Par conséquent, les études classiques de toxicité sur la reproduction et le développement (segments I, II et III) effectuées chez les rats et les lapins seraient considérées comme n'étant pas adaptées au recueil de données pertinentes sur le potentiel de production d'effets néfastes de l'infliximab pour injection 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 pour injection, 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 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 pour injection 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. Aucun effet important d'ordre toxicologique sur le cycle œstral, la fertilité, le transport tubaire, la gestation, l'implantation, le développement des embryons avant leur implantation, la libido (temps écoulé avant l'accouplement), le poids des organes reproducteurs et la maturation du sperme dans l'épididyme n'a été observé. 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 pour injection ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Toxicologie spéciale

Tolérance locale

Le pouvoir irritant local de l'infliximab pour injection à une concentration de 5 mg/mL a été évalué chez des lapins après une perfusion unique (3 heures) par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Les résultats obtenus avec ces trois voies d'administration ont montré que l'infliximab pour injection était bien toléré et qu'il ne produisait pas d'irritation pouvant être considérée comme cliniquement significative. L'infliximab pour injection doit être reconstitué et dilué pour atteindre une concentration pouvant varier de 0,4 à 4,0 mg/mL avant d'être administré par perfusion. En outre, la durée de perfusion recommandée est d'au moins 2 heures (voir [4.4 Administration](#)). Par conséquent, la concentration d'infliximab pour injection (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 pour injection

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

Réactivité croisée *in vitro* avec des tissus humains

Deux études portant sur la réactivité croisée *in vitro* ont été effectuées sur des spécimens sains de tissus d'humains adultes. Dans la première étude, des réactions dans les cellules de Kupffer du foie, dans les macrophages des ganglions lymphatiques et dans des cellules mononucléées de la peau et des reins ont été observées. 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. Une seconde étude sur la réactivité croisée *in vitro* a été réalisée avec des tissus humains normaux en utilisant une méthode plus sensible afin de déceler la présence d'infliximab pour injection. Dans cette étude, il a été observé 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 . Aucune réaction croisée imprévue faisant intervenir d'autres cellules et tissus n'a été observée.

16.5 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

16.5.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Études *in vitro*

L'infliximab pour injection agit en se fixant avec une grande affinité à la fois au sTNF- α et au tmTNF- α , ce qui inhibe ensuite la fixation du TNF- α à ses récepteurs. La région Fab (*fragment antigen-binding*) de l'infliximab pour injection se lie au TNF- α , tandis que la région Fc (*fragment cristallizable*) se lie au récepteur Fc gamma (Fc γ) et au récepteur Fc néonatal (FcRn)³⁶⁻³⁷.

La liaison de la région Fab de l'infliximab pour injection au sTNF- α inhibe l'induction de la cytotoxicité cellulaire médiée par le sTNF- α , et la liaison au domaine extracellulaire du tmTNF- α inhibe les réponses inflammatoires cellulaires par le biais d'un mécanisme de signalisation inverse et des effets médiés par la région Fc. La liaison du domaine Fc des complexes infliximab pour injection-tmTNF- α à la composante C1q du complément et aux récepteurs Fc peut également entraîner la lyse cellulaire en déclenchant la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, pour « antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ») et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

Une série d'études *in vitro* sur la pharmacodynamie ont été menées afin de montrer la similitude entre Renflexis® et Remicade®, tel que présenté au Tableau 44.

Tableau 44. Résumé des résultats des études *in vitro* sur la pharmacodynamie

Étude		Résultats
Activités biologiques liées à la région Fab	Essai de liaison au TNF- α	L'activité de liaison au TNF- α de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison au TNF- β	Renflexis® et Remicade® ont montré une absence significative de liaison à LT α 3.
	Essai de liaison au TNF- α transmembranaire (tmTNF- α)	L'activité de liaison au tmTNF- α de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de neutralisation du TNF- α par le gène rapporteur NF-kB	L'activité inhibitrice de Renflexis® sur la voie de signalisation était similaire à celle de Remicade®.
	Essai sur l'apoptose	L'activité de Renflexis® relative à l'apoptose était similaire à celle de Remicade®.
	Activité inhibitrice de l'apoptose dans le modèle <i>in vitro</i> sur la maladie intestinale inflammatoire	L'activité inhibitrice de l'apoptose de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®, ce qui pourrait appuyer l'extrapolation de l'indication à la maladie intestinale inflammatoire.
	Activité de libération de cytokines dans le modèle <i>in vitro</i> sur la maladie intestinale inflammatoire	L'activité de suppression de la libération de la cytokine IL-8 de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®, ce qui pourrait appuyer l'extrapolation de l'indication à la maladie intestinale inflammatoire.
Activités biologiques liées à Fc	Essai de liaison à Fc γ RIa	L'activité de liaison à Fc γ RIa de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison à Fc γ RIIa	L'activité de liaison à Fc γ RIIa de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison à Fc γ RIIIa (de type V/V)	L'activité de liaison à Fc γ RIIIa de Renflexis® était légèrement supérieure à celle de Remicade®, mais cette différence était non significative étant donné qu'elle n'a eu aucune incidence sur l'activité ADCC. L'activité ADCC de Renflexis® se situait dans l'intervalle de similitude.
	Essai de liaison à Fc γ RIIIa (de type F/F)	L'activité de liaison à Fc γ RIIIa (allotype F158) de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison à Fc γ RIIIa utilisant les cellules NK des cellules mononuclées humaines du sang périphérique (CMSP)	L'activité de liaison de Renflexis® à Fc γ RIIIa à la surface des cellules NK des CMSP était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison à Fc γ RIIb	L'activité de liaison à Fc γ RIIb de Renflexis® était légèrement supérieure à celle de Remicade®, mais cette différence était non significative étant donné qu'elle était comprise à l'intérieur des limites de variabilité de l'essai et qu'elle n'a eu aucune incidence sur l'activité ADCC. L'activité ADCC de Renflexis® se situait dans l'intervalle de similitude.
	Essai de liaison à Fc γ RIIIb	L'activité de liaison à Fc γ RIIIb de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison à Fc γ RIIIb utilisant des neutrophiles	L'activité de liaison à Fc γ RIIIb de Renflexis® était similaire à celle de Remicade® lors d'une étude utilisant des neutrophiles.
	Essai sur l'activité ADCC utilisant une cellule NK92-CD16	L'activité ADCC (cellule effectrice : NK92-CD16) de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai sur l'activité ADCC utilisant une cellule CMSP d'un donneur en bonne santé	L'activité ADCC (cellule effectrice : cellule CMSP d'un donneur en bonne santé) de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®, ce qui pourrait appuyer leur similitude dans des conditions plus représentatives des conditions <i>in vivo</i> .

Étude		Résultats
	Essai de liaison à C1q	L'activité de liaison à C1q de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai sur la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)	L'activité sur la CDC de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®.
	Essai de liaison à FcRn	L'activité de liaison à FcRn de Renflexis® était légèrement supérieure à celle de Remicade®, mais cette différence était non significative étant donné qu'elle était comprise à l'intérieur des limites de variabilité de l'essai et qu'elle ne s'est pas traduite par une différence pharmacocinétique à la lumière des résultats pharmacocinétiques de l'étude clinique de phase I.
	Évaluation de la fonction des macrophages régulateurs	La fonction des macrophages régulateurs de Renflexis® était similaire à celle de Remicade®, ce qui pourrait appuyer l'extrapolation de l'indication à la maladie intestinale inflammatoire.

Études *in vivo*

L'efficacité comparable de Renflexis® et de Remicade® a été mise en évidence à l'aide d'un modèle de souris transgénique (Tg197) qui surexprimait de façon ectopique le TNF-alpha humain et développait une polyarthrite chronique. Chez les souris Tg197 exposées à 1, 3 et 10 mg/kg de Renflexis® ou de Remicade® par voie intrapéritonéale deux fois par semaine pendant 7 semaines, l'inhibition de la maladie arthritique était significative.

16.5.2 Toxicologie comparative

Les propriétés toxicologiques de l'infliximab pour injection ont déjà été caractérisées dans le cadre des études sur Remicade®, le médicament biologique de référence de Renflexis® (produit biosimilaire). En outre, des études comparatives *in vivo* ont montré l'absence de différences majeures entre Renflexis® et le médicament biologique de référence quant aux paramètres pharmacologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. C'est pourquoi aucune étude de toxicité comparative n'a été effectuée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de Remicade®, numéro de contrôle : 246920; datée du 07 octobre 2022, Janssen Inc.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

 **RENFLEXIS®** (se prononce <Ren-FLEK-sis>)
(infiximab pour injection)

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Renflexis®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Renflexis®**.

Renflexis® est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Remicade®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

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 de l'infiximab pour injection et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections.
- Avant d'entreprendre un traitement avec **Renflexis®**, vous devez indiquer à votre médecin si vous avez une infection chronique, si vous avez déjà eu une infection à répétition ou si vous avez visité ou habité des régions où les infections appelées histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut 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 avec **Renflexis®**, vous devez en avvertir votre médecin immédiatement.
- Avant d'entreprendre un traitement avec **Renflexis®**, vous devez également indiquer à votre médecin si vous avez eu la tuberculose, si vous avez eu des contacts récemment avec des personnes possiblement atteintes de tuberculose ou si vous avez des raisons de croire que vous pourriez présenter un risque d'être atteint de tuberculose. Dans ce cas, votre médecin vous fera faire des tests pour dépister la présence de tuberculose et vous demandera peut-être de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre un traitement avec **Renflexis®**.
- Le traitement avec **Renflexis®** 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 avec **Renflexis®** ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion. Si vous devez subir une opération, vous devez indiquer au médecin que vous avez pris **Renflexis®**.
- Des lymphomes et d'autres cancers pouvant entraîner la mort ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant pris des anti-TNF, y compris l'infiximab pour injection.

Certains patients qui ont été traités au moyen d'anti-TNF, y compris l'infliximab pour injection, 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 atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Ce type de cancer entraîne souvent la mort. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine en plus des anti-TNF. Si vous avez eu ou si vous développez un lymphome ou tout autre cancer pendant le traitement avec Renflexis®, vous devez en informer votre médecin.

Pourquoi Renflexis® est-il utilisé?

Renflexis® est un médicament utilisé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave (en association avec le méthotrexate) et de spondylarthrite ankylosante. Votre médecin a choisi de vous prescrire Renflexis® parce que vous êtes atteint(e) d'une forme active modérée à grave de polyarthrite rhumatoïde. Votre médecin a choisi de traiter votre spondylarthrite ankylosante avec Renflexis® parce que votre réponse aux autres traitements n'est pas satisfaisante ou parce que vous ne les tolérez pas.

Renflexis® est aussi utilisé chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave. Votre médecin a choisi de vous prescrire Renflexis® parce que votre psoriasis en plaques est encore actif malgré les autres traitements que vous avez reçus.

Renflexis® est aussi utilisé chez les patients atteints d'arthrite psoriasique active. Votre médecin a choisi de vous prescrire Renflexis® parce que votre arthrite psoriasique est encore active malgré les autres traitements que vous avez reçus.

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

Comment Renflexis® agit-il?

La recherche a montré que l'organisme des personnes atteintes de ces maladies produit en trop grande quantité une substance appelée « facteur de nécrose tumorale alpha » (ou TNF- α). L'ingrédient actif de Renflexis® 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.

Une amélioration peut être observée dans les semaines suivant l'instauration du traitement avec l'infliximab pour injection, parfois dès la deuxième semaine après l'instauration du traitement avec l'infliximab pour injection. D'après les données des études cliniques, le médicament a généralement exercé son plein effet après environ trois mois de traitement et cet effet s'est généralement maintenu avec la poursuite du traitement.

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

Quels sont les ingrédients dans Renflexis®?

Ingrédient médicamenteux : infliximab

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

Renflexis® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Renflexis® 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 pour injection.

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

Ne prenez pas Renflexis® si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Renflexis®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Insuffisance cardiaque congestive : Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque légère et que vous recevez un traitement avec Renflexis®, votre médecin doit surveiller de près votre état cardiaque. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes habituels s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), contactez immédiatement votre médecin.
- Autres problèmes cardiaques : Certains patients ont eu une crise cardiaque (ayant parfois entraîné la mort), un faible débit sanguin vers le cœur ou un rythme cardiaque anormal dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de Renflexis®. Les symptômes peuvent comprendre gêne ou douleur à la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, transpiration, nausées, vomissements, martèlement ou 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 ayant reçu de l'infliximab pour injection ont eu des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc 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 et tension sanguine basse ou élevée. Votre médecin pourrait décider de mettre fin à votre traitement avec Renflexis® en présence de réactions graves. 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 avec Renflexis®. Les symptômes de ce type de réactions retardées peuvent être des douleurs musculaires ou articulaires accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin.
- Maladies du système nerveux : Si vous 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 vous avez des mouvements oculaires douloureux et limités, perte de sensation dans le front ou perte de vision (syndrome de l'apex orbitaire); ou des engourdissements, des fourmillements ou des troubles de la vue, vous devez en informer votre médecin. Certains patients ont signalé une aggravation de la maladie du système nerveux dont ils sont atteints après avoir reçu l'infliximab pour injection.

- **Maladie auto-immune** : Certains patients traités avec l'infliximab pour injection ont développé des symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre médecin dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple une gêne prolongée ou des douleurs persistantes à la poitrine, un essoufflement, des douleurs aux articulations ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras apparaissant après une exposition au soleil. Votre médecin évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement avec Renflexis®.
- **Lésions au foie** : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités avec l'infliximab pour injection. Parmi les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urine de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue (épuisement). Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez un de ces symptômes.
- **Photothérapie antérieure** : Si vous avez déjà reçu une photothérapie (traitement avec rayons ultraviolets ou lumière solaire associé à un médicament qui rend 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 au moyen d'agents anti-TNF pourraient présenter une diminution du nombre de cellules sanguines, y compris un nombre gravement bas de globules blancs. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante ou des infections, des saignements ou des ecchymoses (bleus), contactez immédiatement votre médecin.
- **Accident vasculaire cérébral** : Certains patients ont présenté un accident vasculaire cérébral dans les 24 heures, environ, suivant leur perfusion de Renflexis®. Informez tout de suite votre médecin si vous avez des symptômes d'accident vasculaire cérébral, pouvant inclure : engourdissement ou faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, notamment d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre, difficulté soudaine à voir d'un œil ou des deux yeux, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte de l'équilibre ou de la coordination ou mal de tête soudain et intense.
- **Hépatite B** : Un traitement au moyen d'agents anti-TNF comme l'infliximab pour injection 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 avec Renflexis®. Votre médecin devra vous faire faire un test sanguin pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement avec Renflexis®.
- **Vaccination** : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer le médecin que vous avez reçu Renflexis®. On ignore si des médicaments comme Renflexis® peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement avec Renflexis®. L'utilisation d'un 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 les vaccinations des enfants selon le calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement avec Renflexis®.

- 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 âge de procréer : Si vous recevez un traitement avec Renflexis®, il faut éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des six mois qui suivent votre dernière perfusion de Renflexis®. Si vous croyez être enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez devenir enceinte, dites-le à votre médecin. Il vous aidera à décider si vous devez, ou non, recevoir Renflexis®. Si vous avez un enfant et que vous avez reçu Renflexis® 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), vaccin antirotavirus ou tout autre vaccin vivant. Si vous avez reçu Renflexis® pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Il est important d'informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé de votre traitement avec Renflexis® avant toute vaccination de votre enfant, y compris les vaccins vivants tels que le vaccin 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 Renflexis® 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 de votre bébé et les autres professionnels de la santé de votre utilisation de Renflexis® avant que votre bébé ne reçoive un vaccin. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à votre bébé pendant que vous allaitez, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire. Un nombre gravement bas de globules blancs a aussi été signalé chez des nourrissons nés de mères traitées avec Renflexis® pendant leur grossesse. Si votre enfant a des fièvres ou des infections en continu, communiquez immédiatement avec le médecin de votre enfant. On ignore si Renflexis® peut agir sur votre capacité à avoir des enfants plus tard.

Autres mises en garde à connaître :

L'apparition d'une forme de cancer du sang appelée « lymphome » chez des patients traités avec l'infliximab pour injection ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population en général. Les personnes qui sont traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde, la 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 anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Des patients traités avec l'infliximab pour injection 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.

Certaines femmes traitées avec l'infliximab pour injection pour une polyarthrite rhumatoïde ont développé un cancer du col de l'utérus. Chez les femmes recevant Renflexis®, y compris celles

âgées de plus de 60 ans, leur médecin pourrait recommander de continuer à effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Les patients atteints d'une maladie respiratoire particulière appelée « maladie pulmonaire obstructive chronique » (MPOC) pourraient être plus à risque d'être atteints d'un cancer s'ils reçoivent un traitement avec Renflexis®. Si vous êtes atteint de MPOC, vous devez consulter votre médecin pour savoir si Renflexis® vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Renflexis® :

- Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps que votre traitement avec Renflexis®, y compris tout autre médicament utilisé pour traiter la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique ou le psoriasis. Les médicaments pouvant interagir avec Renflexis® comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn prennent souvent d'autres médicaments qui peuvent causer des effets secondaires. Aucune étude n'a porté expressément sur les interactions entre Renflexis® et les autres médicaments. Les patients qui ont participé aux études portant sur Renflexis® recevaient aussi des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA), du méthotrexate (MTX) et des aminosalicylés. D'ailleurs, on a remarqué que ceux qui prenaient des immunosuppresseurs, comme le méthotrexate, les corticostéroïdes, la mercaptopurine et l'azathioprine, avaient moins de risque de développer des réactions allergiques durant la perfusion de Renflexis®.
- Avertissez votre médecin particulièrement si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). Renflexis® ne doit pas être pris en même temps que l'anakinra ou l'abatacept.
- Si vous donnez naissance à un bébé ou si vous allaitez votre bébé alors que vous utilisez Renflexis®, informez le médecin de votre enfant de votre traitement avec Renflexis® avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

Comment prendre Renflexis® :

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

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

Les lieux où vous recevrez votre perfusion :

Votre médecin décidera du lieu où vous recevrez votre perfusion. Le réseau de perfusion Harmony par Organon™ a été établi afin de faciliter l'administration de Renflexis®. Ce réseau comprend des cliniques réparties dans tout le Canada, dont le personnel inclut des professionnels de la santé qualifiés et spécialement formés pour l'administration des perfusions de Renflexis®. Consultez votre médecin si vous avez des questions.

Vous pouvez obtenir de l'information sur le réseau de perfusion Harmony par Organon™ en communiquant avec Harmony par Organon™ au 1-866-556-5663.

Dose habituelle :

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée de Renflexis® (infiximab pour injection) est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg, 2 et 6 semaines après l'administration de la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Renflexis® doit être administré avec du méthotrexate.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée de Renflexis® est d'une perfusion initiale de 5 mg/kg, suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg 2 semaines et 6 semaines plus tard, puis toutes les 6 à 8 semaines par la suite.

Maladie de Crohn et maladie de Crohn avec fistulisation

Adultes

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

Enfants (9 ans et plus)

Chez les enfants atteints de la maladie de Crohn active de forme modérée à grave, la dose recommandée de Renflexis® 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 Renflexis® 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 avec Renflexis®, 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'infiximab pour injection présente dans votre circulation sanguine afin d'optimiser la dose de Renflexis®.

Enfants (6 ans et plus)

Chez les enfants atteints de colite ulcéreuse active de forme modérée à grave, la dose recommandée de Renflexis® 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.

Arthrite psoriasique

La dose recommandée de Renflexis® est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. Si vous ne répondez pas au traitement au bout de 24 semaines, vous ne devriez recevoir aucune autre perfusion de Renflexis®.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée de Renflexis® 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 vous ne répondez pas adéquatement au traitement au bout de 14 semaines, après les perfusions des semaines 0, 2 et 6, vous ne devriez recevoir aucune autre perfusion de Renflexis®.

Surdosage :

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 que vous avez pris trop de Renflexis®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous pour recevoir Renflexis®, prenez un autre rendez-vous aussitôt que possible pour déterminer le moment où vous recevrez votre prochaine dose de Renflexis®.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Renflexis®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Renflexis®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section Mises en garde et précautions.

Certains patients ont dû arrêter leur traitement avec Renflexis® en raison d'effets secondaires. Les raisons les plus courantes étaient l'essoufflement, les éruptions cutanées et les maux de tête.

Les autres effets secondaires courants non encore mentionnés dans ce dépliant 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.

Renflexis® pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration de Renflexis® pourrait entraîner des étourdissements.

Les enfants et les adolescents qui ont reçu de l'infliximab pour injection au cours des études portant sur la colite ulcéreuse ont présenté des effets secondaires semblables à ceux observés chez les adultes atteints de la même maladie. Les effets secondaires les plus courants observés chez les enfants atteints de colite ulcéreuse comprennent les suivants : toux et symptômes du rhume, y compris mal de gorge, douleur d'estomac, fièvre, maux de tête et anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang). Parmi les patients qui ont pris l'infliximab pour injection 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, notamment des infections de la vessie, des infections cutanées et la bronchite.

Renflexis® 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 dépliant ou tout autre effet secondaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT	Infections graves : symptômes de fièvre, grande fatigue, toux, symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou formation d'abcès.		✓	
	Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la perfusion de Renflexis® ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaisons), une difficulté à respirer, les douleurs à la poitrine et une tension sanguine haute ou basse. Certains symptômes peuvent aussi apparaître 3 à 12 jours après la perfusion de Renflexis®, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT	Atteinte du foie : parmi les signes qui pourraient indiquer un problème 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 facilement, grande pâleur.		✓	
	Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (dont la cécité), des convulsions, une faiblesse dans les bras ou les jambes et un engourdissement ou une sensation de fourmillement dans n'importe quelle partie du corps.		✓	
	Affections malignes : si vous avez déjà eu ou si vous développez un lymphome ou un autre type de cancer, y compris un cancer de la peau, pendant le traitement avec Renflexis®.		✓	
	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.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE	Troubles cutanés : éruptions cutanées, dont rougeur, démangeaisons, desquamation, formation d'ampoules; petites bosses remplies de pus, qui peuvent se propager sur le corps, parfois accompagnées de fièvre (pustulose exanthématique généralisée aiguë); éruptions cutanées rouge violacé accompagnées de démangeaisons ou de lignes blanc-gris sur les muqueuses (réaction lichénoïdes).		✓	
	Troubles pulmonaires : apparition ou aggravation d'un essoufflement.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec Renflexis®.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit 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 savoir 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.

Entreposage :

Renflexis® doit être conservé 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. Garder 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 davantage au sujet de Renflexis® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du distributeur du produit au Canada (Organon Canada) au www.Organon.ca, ou peut être obtenu en téléphonant chez Organon Canada au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : 10 janvier 2025