

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

Pr **AVSOLA**^{MD}

Infliximab pour injection

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

Modificateur de la réponse biologique

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga (Ontario) L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :

12 mars 2020

Date de révision :

17 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259724

© 2020-2022 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, 7.1.2 Allaitement	05/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE.....	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement.....	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées.....	22

8	EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	23
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	23
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	46
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	48
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	49
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	50
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	53
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	53
9.3	Interactions médicament-comportement.....	53
9.4	Interactions médicament-médicament.....	53
9.5	Interactions médicament-aliment.....	54
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	54
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	54
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	54
10.1	Mode d'action.....	54
10.2	Pharmacodynamie	55
10.3	Pharmacocinétique.....	56
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	58
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	58
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	59
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	59
14	ESSAIS CLINIQUES	59
14.1	Essais cliniques par indication.....	59
14.2	Études comparatives sur la biodisponibilité	61
14.3	Immunogénicité.....	63
14.4	Essais cliniques – Médicament biologique de référence	63
15	MICROBIOLOGIE	119
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	119
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives	122
16.1.1	Pharmacodynamie comparative non clinique	122
16.1.2	Toxicologie comparative.....	122
	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	123
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	124

AVSOLA^{MD} (infliximab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (un biosimilaire) de Remicade[®].

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'approbation des indications repose sur la similarité entre AVSOLA^{MD} et le médicament biologique de référence Remicade[®].

AVSOLA (infliximab) est indiqué :

- en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive;
- pour la réduction des signes et des symptômes, et pour l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui présentent une intolérance ou qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements standard;
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique 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 fortement évolutive qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement par corticostéroïdes et/ou aminosalicylés. AVSOLA peut être administré seul ou en association avec un traitement standard;
- pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive 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 l'infliximab 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 fortement évolutive 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 enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive 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 l'infliximab 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 évolutive et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique;

- pour le traitement des adultes qui sont atteints de psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée à élevée et candidats à un traitement systémique. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée, AVSOLA 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.

AVSOLA ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé ayant des connaissances suffisantes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du rhumatisme psoriasique et/ou du psoriasis en plaques et une compréhension approfondie des profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

1.1 Enfants

Enfants (6 à 17 ans) : AVSOLA est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard. AVSOLA est également indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive 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 enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient l'infliximab 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 enfants atteints de la maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-mercaptopurine (6-MP), d'azathioprine (AZA) ou de méthotrexate (MTX). (Voir les sections 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 n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn, de même que chez les enfants de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

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

Dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde (essais ATTRACT) et ceux sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité ou l'innocuité de l'infliximab entre, d'une part, les 181 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques, tous âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les patients plus jeunes. Toutefois, en comparaison avec les patients plus jeunes, la fréquence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par l'infliximab que dans les groupes témoins. La population des études cliniques portant sur l'utilisation de l'infliximab 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 la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Infections).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Dans les cas d'infections graves comme la sepsie, les abcès, la tuberculose et les infections opportunistes (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque d'infections).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA) (voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Insuffisance cardiaque congestive).
- Personnes présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab, à d'autres protéines murines ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 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 de l'infliximab. Certaines de ces infections se sont révélées fatales.

Avant d'instaurer un traitement par AVSOLA, il faut évaluer le risque de tuberculose (y compris le risque de tuberculose latente) chez le patient. Pour ce faire, on procédera à une anamnèse détaillée précisant les antécédents personnels de tuberculose, la possibilité d'une exposition antérieure à la tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, c'est-à-dire l'intradermo-réaction à la tuberculine et la radiographie pulmonaire (au besoin), devront être réalisés chez tous les patients. Il est bon de rappeler aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, notamment chez les patients gravement malades ou immunocompromis. En présence de tuberculose latente, le traitement de cette affection doit être instauré avant de commencer un traitement par AVSOLA (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque d'infections).

Lymphome hépatosplénique à cellules T

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF (facteur de nécrose tumorale), y compris l'infliximab. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement par de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec un traitement par un inhibiteur du TNF ou juste avant un tel traitement. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par l'infliximab 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 la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse).

Affections malignes chez les enfants

Des lymphomes et d'autres affections malignes, dont l'issue a parfois été fatale, ont été rapportés chez des enfants et des adolescents traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Tous les patients qui reçoivent l'infliximab 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 la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Réactions liées à la perfusion).

Le programme *Enliven*^{MD} de soutien aux patients aide à l'administration d'AVSOLA par l'entremise du Réseau de perfusion *Enliven*^{MD} formé de cliniques dont le personnel est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement pour l'administration des perfusions d'AVSOLA. Pour obtenir des renseignements sur le Programme de soutien *Enliven*^{MD}, veuillez téléphoner au 1-877-936-2735.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour connaître la durée de perfusion intraveineuse recommandée pour chacune des indications décrites ci-dessous, voir la section 4.4, Administration.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'AVSOLA est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg 2 et 6 semaines après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines par la suite. AVSOLA 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 ont été associées à une proportion légèrement plus importante de patients

présentant des événements indésirables (97 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines vs 100 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines), y compris des infections (84 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines vs 91 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines).

Spondylarthrite ankylosante

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

Colite ulcéreuse

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

Maladie de Crohn

Adultes

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

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

Enfants

La dose recommandée d'AVSOLA chez les enfants (≥ 9 ans) atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines par la suite. Les patients qui n'auront pas répondu au traitement à la

semaine 14 sont peu susceptibles d'y répondre même si on continue de leur administrer ce médicament. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement par AVSOLA chez ces patients.

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis en plaques

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'infliximab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir la section 10.3, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique

L'infliximab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir la section 10.3, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

4.3 Reconstitution

Tableau 1. Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant nécessaire par 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, le volume total doit être de nouveau dilué à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP.	Entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion d'AVSOLA dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution et sa dilution, sauf si la perfusion d'AVSOLA est préparée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées (voir la section 11, ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION, Après reconstitution et dilution, et Manipulation dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées).

4.4 Administration

Utiliser une technique aseptique.

Les fioles d'AVSOLA ne contiennent pas d'agents de conservation antibactériens. Par conséquent, après reconstitution, les fioles doivent être utilisées immédiatement; elles ne peuvent pas être reperfusées 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 d'AVSOLA dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles d'AVSOLA nécessaires. Chaque fiole d'AVSOLA contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution AVSOLA reconstituée nécessaire.
2. Reconstituer le contenu de chaque fiole d'AVSOLA avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, en utilisant une seringue munie d'une aiguille de calibre 21 ou d'une aiguille plus fine. Retirer la capsule qui recouvre la fiole et essuyer la surface exposée à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Introduire l'aiguille de la seringue au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole et diriger le jet d'eau stérile pour préparations injectables, USP, vers la paroi en verre de la fiole. Remuer délicatement la solution en faisant tourner la fiole afin de dissoudre la poudre lyophilisée. Éviter de secouer le produit vigoureusement ou de façon prolongée. NE PAS AGITER. Il n'est pas rare que la solution mousse lors de sa reconstitution. Laisser reposer la solution reconstituée pendant 5 minutes. La solution doit être incolore à jaune pâle et opalescente; l'infliximab étant une protéine, quelques particules translucides peuvent se former. Si des particules opaques, un changement de couleur ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.
3. Diluer le volume total de la solution AVSOLA reconstituée avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, afin d'obtenir 250 mL de solution. Pour ce faire, retirer d'un flacon ou d'un sac pour perfusion de 250 mL contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, le volume équivalant au volume de la solution AVSOLA reconstituée nécessaire. Ajouter lentement le volume total de la solution AVSOLA 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 par AVSOLA. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont bien toléré les 3 premières perfusions d'AVSOLA 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 les sections 14.4 Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Polyarthrite rhumatoïde et 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Réactions liées à la perfusion). L'innocuité des perfusions accélérées à des doses de plus de 6 mg/kg n'a pas été étudiée.

La durée recommandée d'administration de la perfusion est d'au moins 2 heures chez les enfants et les adultes atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. À la discrétion du professionnel de la santé traitant, les patients adultes atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui ont toléré au moins 3 perfusions consécutives d'infliximab administrées sur une période de 2 heures pourraient recevoir des perfusions ultérieures à la dose de 5 mg/kg sur une période d'au moins 1 heure (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion). L'administration doit toujours se faire sur une période d'au moins 2 heures chez les patients recevant une dose de 10 mg/kg.

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

5. Les produits médicamenteux destinés à une administration parentérale doivent être examinés visuellement avant utilisation lorsque la solution et son contenant le permettent, afin de s'assurer qu'ils sont exempts de particules et que leur couleur n'a pas changé. Si des particules opaques, un changement de couleur ou des corps étrangers sont visibles, la solution ne doit pas être utilisée.
6. Aucune étude de compatibilité physique et biochimique visant à évaluer la coadministration d'AVSOLA avec d'autres agents n'a été réalisée. AVSOLA ne doit donc pas être administré en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, 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 du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre pour solution / 100 mg/fiole	Phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80 et saccharose.

AVSOLA (infliximab) se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche ou jaunâtre stérile à reconstituer pour obtenir une solution concentrée pour perfusion intraveineuse. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab, de même que les ingrédients suivants : phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80 et saccharose. AVSOLA ne renferme aucun agent de conservation.

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir la section 3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

AVSOLA ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé ayant des connaissances suffisantes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du rhumatisme psoriasique et/ou du psoriasis en plaques et une compréhension approfondie des profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

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

Risque d'infections

Des cas graves d'infections d'origine bactérienne (y compris de sepsie et de pneumonie) ou d'infections fongiques invasives, d'infections virales ou d'infections 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 par l'infliximab 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.

AVSOLA ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection évolutive d'importance clinique, y compris la tuberculose. La prudence est de mise lorsqu'on envisage de prescrire AVSOLA à des patients atteints d'une infection chronique ou ayant eu des infections à répétition. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant et après le traitement par AVSOLA afin de déceler tout signe et symptôme d'infection. Toute nouvelle infection mérite une surveillance étroite. Si une infection grave se manifeste,

l'arrêt du traitement par AVSOLA s'impose (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des 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. Dans le cas des patients ayant résidé ou voyagé dans des régions où l'histoplasmose, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sévissent à l'état endémique, il importe de bien peser les risques en regard des avantages du traitement par AVSOLA avant d'instaurer ou de poursuivre celui-ci.

Infections fongiques invasives

Lorsqu'une affection généralisée grave survient chez des patients traités par AVSOLA, une infection fongique invasive telle que l'aspergillose, la candidose, la pneumocystose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose ou la 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 présentant une infection évolutive. Un traitement antifongique empirique approprié doit être envisagé pendant l'établissement du diagnostic. La décision d'administrer un traitement antifongique empirique doit être prise de concert avec un 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 évolutive sont survenus chez des patients sous infliximab pendant ou après un traitement pour une tuberculose latente. Les patients traités par AVSOLA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de tuberculose évolutive pendant et après le traitement, y compris les patients ayant un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente. La possibilité d'une tuberculose 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 évolutive. Avant l'instauration du traitement par AVSOLA, tous les patients doivent faire l'objet d'une anamnèse rigoureuse. Certains patients ayant déjà reçu un traitement contre la forme latente ou évolutive de la tuberculose ont présenté une tuberculose évolutive au cours du traitement par AVSOLA. On doit envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par AVSOLA chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose évolutive ou latente et chez qui le traitement adéquat de cette affection ne peut être confirmé. On doit également envisager un traitement antituberculeux préalable chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque ou un risque très élevé d'infection par le bacille de la tuberculose, même s'ils ont obtenu un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente. La décision d'instaurer un traitement antituberculeux chez ces patients doit être prise uniquement après consultation d'un 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 par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. La forme disséminée était plus fréquente que la forme localisée de la maladie.

Administration concomitante d'un inhibiteur du TNF α et d'anakinra

Des infections graves et des neutropénies ont été observées lors d'études cliniques au cours desquelles l'anakinra et un autre agent anti-TNF α , l'éta nercept, étaient administrés de façon concomitante, sans qu'aucun avantage clinique supplémentaire n'ait été mis en évidence comparativement à l'administration d'éta nercept seul. Étant donné la nature des événements indésirables observés lors de l'administration concomitante d'éta nercept et d'anakinra, des toxicités similaires pourraient résulter de l'administration concomitante d'anakinra et d'autres agents anti-TNF α . Par conséquent, l'administration concomitante d'AVSOLA et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'AVSOLA et d'abatacept

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept a été associée à un risque accru d'infections, y compris d'infections graves, sans avantage clinique supplémentaire comparativement à l'administration d'agents anti-TNF seuls. En raison de la nature des événements indésirables observés lors de l'administration concomitante d'agents anti-TNF et d'abatacept, l'administration concomitante d'AVSOLA et d'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres agents biologiques

Nous ne disposons pas de données suffisantes sur l'utilisation concomitante d'infliximab et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'AVSOLA. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser AVSOLA 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 enfants

Des affections malignes, parfois fatales, ont été signalées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes recevant un traitement par des agents anti-TNF (instauration du traitement avant ou à l'âge de 18 ans), y compris l'infliximab. Environ la moitié de ces cas étaient des lymphomes, y compris des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens. Parmi les autres cas, on comptait diverses affections malignes, dont certaines étaient des affections malignes rares habituellement associées à une immunosuppression, et des affections malignes qui ne sont pas observées généralement chez les enfants et les adolescents. Les affections malignes sont survenues après une période médiane de 30 mois (intervalle de 1 à 84 mois)

suivant l'administration de la première dose du traitement par inhibiteurs du TNF. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation des produits 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. Au cours des essais cliniques, l'incidence des lymphomes a été plus élevée chez les patients traités par l'infliximab 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 évolutive et/ou qui sont exposés à un traitement immunosuppresseur de longue durée, pourraient présenter un risque plus élevé de développer des lymphomes que la population en général (ce risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même s'ils ne reçoivent aucun anti-TNF. On ne connaît pas le rôle que pourraient jouer les anti-TNF dans le développement d'une affection maligne.

Lymphome hépatosplénique à cellules T

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. Ce type de lymphome à cellules T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très rapide et une issue habituellement fatale. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement par de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF ou juste avant celui-ci. La grande majorité des cas observés lors d'un traitement par l'infliximab 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 par l'infliximab. Avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par AVSOLA chez un patient qui reçoit un immunosuppresseur tel que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, il faut évaluer avec soin le besoin de poursuivre le traitement immunosuppresseur en fonction des risques potentiels liés au traitement concomitant. Le lien de causalité entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement par l'infliximab demeure incertain.

Leucémie

Des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'utilisation d'inhibiteurs du TNF ont été signalés après la commercialisation de ces produits chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'affections faisant l'objet d'autres indications. Même en l'absence de traitement par des inhibiteurs du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient présenter un risque plus élevé (environ 2 fois plus élevé) d'être atteints d'une leucémie que la population en général.

Affections malignes autres qu'un lymphome

Dans le volet contrôlé d'essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes (autres qu'un lymphome et qu'un cancer de la peau non mélanique) chez les patients recevant ces anti-TNF que chez les sujets témoins (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs). Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par l'infliximab était semblable à

celui escompté dans la population en général, alors qu'il était plus bas que prévu chez les sujets témoins.

Lors d'un essai clinique exploratoire évaluant l'utilisation de l'infliximab 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 que chez les sujets témoins. Tous ces patients avaient de lourds antécédents tabagiques.

Cancer du col de l'utérus

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

Cancers de la peau

Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab (voir la section 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 non mélanique, notamment les patients ayant fait l'objet d'un traitement prolongé par photothérapie. Au cours de la phase d'entretien des essais cliniques sur l'infliximab, les cas de cancer de la peau non mélanique étaient plus fréquents chez les patients ayant déjà été traités par photothérapie (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des 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 la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs).

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

Système cardiovasculaire

Des doses supérieures à 5 mg/kg ne doivent pas être administrées à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. AVSOLA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I ou II de la NYHA). L'état des patients doit être étroitement surveillé, et le traitement par AVSOLA ne doit pas être poursuivi en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation de tels symptômes (voir les sections 2, CONTRE-INDICATIONS et 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Insuffisance cardiaque congestive).

Les résultats d'une étude randomisée évaluant l'utilisation de l'infliximab 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 par l'infliximab à la dose de 10 mg/kg et des taux plus élevés 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

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

Fonction hématologique

Des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombocytopenie ont été signalés chez des patients recevant un traitement par des inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab. On doit faire preuve de prudence quand des patients sous AVSOLA présentent ou ont présenté antérieurement des cytopénies significatives. Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (p. ex., fièvre persistante, ecchymose, saignement, pâleur). Si d'importantes anomalies hématologiques sont confirmées, l'arrêt du traitement par AVSOLA doit être envisagé.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Depuis la commercialisation de l'infliximab, on a observé des cas de jaunisse et d'hépatite non infectieuse, dont certains avec des caractéristiques d'hépatite auto-immune. Quelques cas isolés d'insuffisance hépatique s'étant soldés par une transplantation du foie ou un décès se sont également produits. Aucun lien de cause à effet n'a été établi entre ces événements et l'utilisation de l'infliximab. Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique doivent être examinés afin de déterminer s'il y a ou non une atteinte hépatique. En présence d'une jaunisse ou d'une hausse des taux d'ALT correspondant à au moins 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement par AVSOLA doit être immédiatement arrêté et un examen plus approfondi des signes anormaux doit être mené. Comme cela a été le cas avec d'autres agents immunosuppresseurs, on a observé des cas, quoique très rares, de réactivation d'une hépatite B chez certains patients traités par l'infliximab 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 par des immunosuppresseurs, y compris AVSOLA. Chez les patients séropositifs pour l'antigène de surface du VHB, la consultation d'un professionnel de la santé possédant des compétences dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Les patients qui sont des porteurs chroniques du VHB doivent être correctement évalués avant l'instauration du traitement par AVSOLA et surveillés de près pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement.

Systeme immunitaire

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

Réactions d'hypersensibilité

L'utilisation de l'infliximab a été associée à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. Ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et/ou le bronchospasme, l'œdème laryngé, l'œdème pharyngé et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab ou au cours des 2 heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des réactions évoquant la maladie sérique ont été observées 3 à 12 jours après la perfusion chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de polyarthrite rhumatoïde qui avaient repris un traitement par l'infliximab après une longue interruption. Les symptômes associés à ces réactions comprennent la fièvre, les éruptions cutanées, les céphalées, les maux de gorge, les myalgies, les polyarthralgies, l'œdème du visage et des mains et la dysphagie. Ces réactions ont été associées à une hausse marquée des titres d'anticorps dirigés contre l'infliximab, à une baisse des concentrations sériques d'infliximab sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Le traitement par AVSOLA doit être arrêté en présence d'une réaction grave. Par ailleurs, on doit avoir à sa disposition des médicaments adéquats pour traiter immédiatement des réactions d'hypersensibilité éventuelles (par exemple, de l'acétaminophène, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et/ou de l'épinéphrine) (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Réactions liées à la perfusion).

Au cours des essais cliniques, l'infliximab 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 la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité retardée/Réactions consécutives à la réadministration d'infliximab).

Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'AVSOLA

Dans un essai sur la polyarthrite rhumatoïde durant lequel des sujets recevaient une faible dose de méthotrexate et dans un essai clinique sur le psoriasis, un traitement d'induction consistant en l'administration de 3 doses d'infliximab après une période sans traitement a entraîné une incidence plus élevée de réactions graves et sévères liées à la perfusion au cours de la phase de réinduction comparativement à ce qui avait été signalé lors d'essais sur la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn durant lesquels une période sans traitement était suivie d'un traitement d'entretien régulier sans phase de réinduction. La plupart de ces réactions sont survenues au cours de la deuxième perfusion de réinduction, à la semaine 2. Les réactions graves liées à la perfusion comprenaient, entre autres, les réactions suivantes : anaphylaxie, urticaire, œdème facial, frissons et démangeaisons. Après une période sans traitement, il n'est donc pas recommandé de réadministrer un traitement par l'infliximab avec une phase de réinduction (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Réactions liées à la perfusion, Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'infliximab).

Auto-immunité

Le traitement par l'infliximab peut entraîner la formation d'auto-anticorps et l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par AVSOLA, ce traitement doit être arrêté (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique).

Immunogénicité

Le traitement par l'infliximab peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). Le résultat du test de détection des anticorps était positif chez environ 10 % des patients. La majorité d'entre eux présentaient un titre d'anticorps peu élevé.

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

Comparativement 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 la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des 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'AZA ou le MTX. Toutefois, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile, le pourcentage de patients devenus porteurs d'anticorps anti-infliximab était élevé dans le groupe recevant 3 mg/kg d'infliximab en association avec du MTX (voir la section 8.2.1, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile).

À la suite de perfusions répétées d'infliximab, les concentrations sériques d'infliximab étaient plus élevées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient du MTX en concomitance. Lors des 2 études de phase III sur le psoriasis (EXPRESS et EXPRESS II), l'infliximab 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 sur le psoriasis (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 populations d'étude. Lors de l'étude de phase III sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2), au cours de laquelle les patients

recevaient une dose de 5 mg/kg avec ou sans MTX, 15,4 % des patients ont développé des anticorps anti-infliximab.

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

Vaccination

Avant d'instaurer un traitement par AVSOLA 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 AVSOLA.

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 12 mois après la naissance avant d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés *in utero* à l'infliximab, à moins que les concentrations sériques d'infliximab soient indétectables chez ces nourrissons ou que les bienfaits de la vaccination l'emportent nettement sur le risque théorique d'administration de vaccins vivants aux nourrissons (voir la section 7.1.1, Femmes enceintes).

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

Vaccins non vivants

Dans un sous-groupe de patients de l'étude 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 l'infliximab n'a pas entravé la réponse immunitaire humorale indépendante des lymphocytes T.

Systeme nerveux

L'infliximab, 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 AVSOLA chez des patients atteints de tels troubles neurologiques et doivent envisager de mettre fin au traitement si ces troubles se manifestent.

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

Considérations périopératoires

Nous ne disposons que de données limitées sur l'innocuité du traitement par l'infliximab chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. La longue demi-vie d'AVSOLA doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est envisagée. Un patient qui doit avoir recours à une chirurgie alors qu'il reçoit un traitement par AVSOLA 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 aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate pour ne pas devenir enceintes et continuer la contraception pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par AVSOLA.

On ignore si l'infliximab 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 à l'aide d'un registre nord-américain de maladies inflammatoires de l'intestin durant la grossesse, l'exposition à l'infliximab n'était pas liée à des taux accrus 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 générale et l'azathioprine), mais pas à l'infliximab en monothérapie, a été associée à des taux accrus 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 générale. Les deux études comportent des facteurs de confusion (p. ex. l'administration concomitante d'autres médicaments ou traitements n'était pas contrôlée et la gravité de la maladie n'était pas évaluée).

Comme l'infliximab n'interagit pas de façon croisée avec le TNF α des espèces autres que les êtres humains et les chimpanzés, aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec l'infliximab. 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 traverse la barrière placentaire. L'infliximab a été retrouvé dans le sérum des nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. On ignore la signification

clinique des faibles concentrations sériques d'infliximab sur l'état immunitaire chez les nourrissons. Après l'exposition *in utero* à AVSOLA, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infection, y compris des infections disséminées pouvant se révéler mortelles (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

7.1.2 Allaitement

De faibles concentrations d'infliximab ont été détectées dans le lait maternel. On s'attend à ce que l'exposition générale chez le nourrisson allaité soit faible, car l'infliximab est principalement décomposé dans le tube digestif. 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'AVSOLA 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) : AVSOLA est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard. AVSOLA est également indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive 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 enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab 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 les sections 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 14.4, Essais cliniques – Médicament biologique de référence. Pour de plus amples renseignements concernant les enfants, voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, et 10.3, Pharmacocinétique.)

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn, de même que chez les enfants de moins de 6 ans atteints de colite ulcéreuse. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab chez les enfants 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 ou plus) : Dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (essais ATTRACT) et les études sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab entre les patients de 65 ans ou plus (181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et 75 patients atteints de psoriasis en plaques) et les sujets plus jeunes. Toutefois, la fréquence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par l'infliximab que dans les groupes témoins. La durée moyenne du traitement par l'infliximab chez ces patients (154 sujets) était d'environ 50 semaines. La population des études cliniques portant sur l'utilisation de l'infliximab contre la maladie de

Crohn, la colite ulcéreuse, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique ne comptait pas assez de personnes de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. L'incidence des infections est plus élevée chez la population âgée en général. De plus, l'incidence des infections graves chez les sujets de 65 ans et plus traités par l'infliximab était supérieure à celle observée chez les sujets de moins de 65 ans; par conséquent, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir la section 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Infections).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques visant à comparer AVSOLA au 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 essais cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance sont les suivants : infections, réactions allergiques et réactions liées à la perfusion. D'après les mêmes sources, les effets indésirables du médicament signalés moins fréquemment, mais pouvant être graves et cliniquement pertinents comprennent les événements hépatobiliaires (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique), les troubles de démyélinisation (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux) et les lymphomes (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse). Au cours des essais cliniques, les réactions liées à la perfusion (dyspnée, bouffées vasomotrices, céphalées et éruptions cutanées) représentaient une des causes les plus fréquentes d'abandon du traitement (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). Des 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 au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Description des sources de données

Les données décrites dans ce document rendent compte de l'utilisation de l'infliximab chez 5561 patients au cours d'études adéquatement menées et rigoureusement contrôlées. L'infliximab a été étudié principalement dans le cadre d'essais contrôlés par placebo et à double insu menés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (1304 patients exposés), de polyarthrite rhumatoïde juvénile (117 patients exposés), de la maladie de Crohn (1566 patients exposés, dont 1427 adultes et 139 enfants), de colite ulcéreuse (544 patients exposés, dont

484 adultes et 60 enfants), de psoriasis en plaques (1373 patients exposés), de rhumatisme psoriasique (293 patients exposés), de spondylarthrite ankylosante (347 patients exposés) et d'autres troubles (17 patients exposés). En général, les données présentées dans les sections suivantes sont issues d'essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn chez l'adulte. Voir la section 14.4, Essais cliniques – Médicament biologique de référence pour consulter la description des études menées pour chaque indication.

Fréquence relative des effets indésirables du médicament

Les événements indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des patients adultes qui recevaient de l'infliximab comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique ou de la colite ulcéreuse sont énumérés au Tableau 3. Par ailleurs, ceux qui se sont produits chez au moins 5 % des enfants qui recevaient de l'infliximab comme traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse sont présentés au Tableau 4. Les événements indésirables qui se sont produits chez 1 % à moins de 5 % des patients adultes traités par l'infliximab sont énumérés au Tableau 5. Les événements indésirables qui sont survenus chez 1 % à moins de 5 % des enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et traités par l'infliximab sont présentés au Tableau 6. Quant aux événements indésirables survenus lors d'un essai sur la polyarthrite rhumatoïde juvénile, ils sont présentés à la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile. En général, la fréquence et le type d'événements indésirables observés chez les enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui recevaient de l'infliximab 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 3. 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Patients traités âgés de 18 ans ou plus ^{a,b}	427	1304	217	1427	76	275	248	493	334	1373	98	191
Durée moyenne du suivi (semaines)	52,0	59,9	29,8	44,8	25,3	87,8	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	353 (82,7 %)	1198 (91,9 %)	179 (82,5 %)	1297 (90,9 %)	57 (75,0 %)	268 (97,5 %)	199 (80,2 %)	425 (86,2 %)	210 (62,9 %)	1209 (88,1 %)	66 (67,3 %)	162 (84,8 %)
Terminologie préconisée selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Infections des voies respiratoires supérieures	22 %	29 %	15 %	23 %	14 %	49 %	17 %	18 %	16 %	25 %	13 %	24 %
Pharyngite	7 %	12 %	6 %	13 %	5 %	20 %	6 %	10 %	4 %	9 %	4 %	10 %
Sinusite	7 %	13 %	6 %	9 %	1 %	11 %	5 %	9 %	3 %	8 %	4 %	11 %
Toux	7 %	12 %	6 %	7 %	3 %	13 %	4 %	6 %	1 %	5 %	1 %	7 %
Rhinite	4 %	8 %	5 %	6 %	5 %	21 %	2 %	4 %	1 %	6 %	2 %	4 %
Bronchite	8 %	9 %	3 %	5 %	1 %	8 %	3 %	4 %	2 %	4 %	3 %	6 %
Troubles gastro-intestinaux												
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 %

Tableau 3. 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
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 %

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

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

Tableau 4. 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 moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
Patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ^c	0	139	0	60
Durée moyenne du suivi (semaines)	S.O.	44,1	S.O.	38,0
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	0 (S.O.)	125 (89,9 %)	0 (S.O.)	57 (95,0 %)
Terminologie préconisée selon le système, l'appareil ou l'organe				
Troubles gastro-intestinaux				
Colite ulcéreuse	S.O.	0 %	S.O.	47 %
Douleur abdominale	S.O.	22 %	S.O.	13 %
Vomissements	S.O.	22 %	S.O.	8 %
Nausées	S.O.	19 %	S.O.	5 %
Selles sanguinolentes	S.O.	7 %	S.O.	3 %
Diarrhée	S.O.	13 %	S.O.	3 %
Maladie de Crohn	S.O.	27 %	S.O.	0 %
Troubles de l'appareil respiratoire				
Infections des voies respiratoires supérieures	S.O.	29 %	S.O.	23 %
Pharyngite	S.O.	19 %	S.O.	18 %
Toux	S.O.	11 %	S.O.	10 %
Sinusite	S.O.	8 %	S.O.	5 %
Rhinite	S.O.	8 %	S.O.	2 %
Troubles du mécanisme de défense				
Fièvre	S.O.	17 %	S.O.	13 %
Problèmes touchant la peau et les phanères				
Éruptions cutanées	S.O.	10 %	S.O.	5 %
Prurit	S.O.	9 %	S.O.	2 %
Organisme entier – troubles généraux				
Douleur	S.O.	9 %	S.O.	8 %
Troubles du système nerveux central et périphérique				
Céphalées	S.O.	31 %	S.O.	13 %

Tableau 4. 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 moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
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 maladie de Crohn (MC) comprennent les études C0168T23 et C0168T47 (jusqu'à la semaine 54), ainsi que l'étude C0168T55.

^b L'étude sur la colite ulcéreuse (CU) est l'étude C0168T72.

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

Tableau 5. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Patients traités âgés de 18 ans ou plus ^{a,b}	427	1 304	217	1 427	76	275	248	493	334	1 373	98	191
Durée moyenne du suivi (semaines)	52,0	59,9	29,8	44,8	25,3	87,8	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	353 (82,7 %)	1 198 (91,9 %)	179 (82,5 %)	1 297 (90,9 %)	57 (75,0 %)	268 (97,5 %)	199 (80,2 %)	425 (86,2 %)	210 (62,9 %)	1 209 (88,1 %)	66 (67,3 %)	162 (84,8 %)
Terminologie préconisée selon le système, l’appareil ou l’organe												
Troubles de l’appareil respiratoire												
Dyspnée	2 %	5 %	1 %	4 %	3 %	5 %	2 %	3 %	1 %	3 %	1 %	3 %
Pneumonie	1 %	4 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Réaction allergique d’ordre respiratoire	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %
Épistaxis	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Troubles gastro-intestinaux												
Gastroentérite	3 %	4 %	6 %	4 %	4 %	7 %	2 %	3 %	1 %	3 %	3 %	1 %
Maladie de Crohn	0 %	0 %	12 %	13 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Stomatite ulcéreuse	5 %	6 %	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Flatulences	1 %	2 %	3 %	6 %	0 %	1 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Constipation	3 %	2 %	2 %	4 %	1 %	3 %	1 %	2 %	0 %	1 %	2 %	0 %
Reflux gastro-œsophagien	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	3 %	2 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Colite ulcéreuse	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	25 %	16 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Odontalgie	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Anorexie	1 %	1 %	2 %	2 %	0 %	0 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Selles sanguinolentes	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Occlusion intestinale	0 %	0 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tableau 5. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Problèmes touchant la peau et les phanères												
Urticaire	1 %	4 %	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	4 %	0 %	4 %
Transpiration accrue	0 %	2 %	3 %	3 %	5 %	4 %	3 %	3 %	0 %	2 %	0 %	2 %
Alopécie	2 %	3 %	2 %	3 %	0 %	1 %	1 %	3 %	1 %	1 %	2 %	3 %
Dermatite	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	7 %	2 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Dermatite fongique	1 %	3 %	1 %	1 %	0 %	5 %	3 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %
Psoriasis	0 %	0 %	1 %	1 %	1 %	5 %	1 %	0 %	7 %	5 %	2 %	4 %
Eczéma	1 %	2 %	0 %	3 %	0 %	3 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %
Acné	0 %	1 %	1 %	3 %	0 %	3 %	1 %	2 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Sécheresse cutanée	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	7 %	1 %	3 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Plaie cutanée	2 %	2 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Érythème	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %
Éruption érythémateuse	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Folliculite	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Organisme entier – troubles généraux												
Douleur thoracique	3 %	4 %	4 %	5 %	1 %	6 %	2 %	3 %	0 %	4 %	2 %	4 %
Œdème périphérique	4 %	4 %	2 %	5 %	1 %	4 %	4 %	4 %	2 %	3 %	0 %	3 %
Frissons	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	3 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	1 %
Syndrome lié à la perfusion	0 %	2 %	0 %	2 %	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	3 %	0 %	2 %
Plaie	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	3 %	0 %	1 %	0 %	3 %	1 %	3 %
Bouffées de chaleur	0 %	2 %	1 %	2 %	1 %	3 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Réaction allergique	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	5 %	0 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Asthénie	1 %	1 %	0 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Réaction impossible à évaluer	0 %	1 %	2 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %

Tableau 5. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Troubles de l’appareil locomoteur												
Arthrite	1 %	1 %	2 %	4 %	5 %	14 %	1 %	1 %	3 %	7 %	5 %	5 %
Fracture osseuse	3 %	4 %	0 %	1 %	0 %	4 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	4 %
Claquage d’un muscle squelettique	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %	1 %	3 %	1 %	2 %
Tendinite	2 %	0 %	0 %	1 %	1 %	5 %	1 %	1 %	0 %	1 %	2 %	1 %
Troubles du système nerveux central et périphérique												
Paresthésie	2 %	3 %	2 %	3 %	0 %	7 %	3 %	3 %	1 %	3 %	0 %	0 %
Contractions musculaires involontaires	2 %	4 %	2 %	2 %	1 %	3 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Hypoesthésie	1 %	2 %	1 %	2 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Migraine	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Vertiges	2 %	2 %	0 %	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles du mécanisme de défense												
Abcès	3 %	4 %	4 %	9 %	3 %	6 %	3 %	3 %	1 %	3 %	2 %	2 %
Syndrome grippal	3 %	4 %	1 %	6 %	1 %	8 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	3 %
Moniliase	3 %	5 %	0 %	5 %	0 %	5 %	2 %	3 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Symptômes pseudogrippaux	0 %	2 %	2 %	3 %	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	2 %	0 %	2 %
Herpès simplex	1 %	2 %	2 %	2 %	0 %	9 %	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %	4 %
Infection	2 %	3 %	0 %	2 %	3 %	4 %	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Grippe	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Cellulite	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	3 %
Herpès zoster (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 %

Tableau 5. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Troubles psychiatriques												
Insomnie	4 %	4 %	3 %	6 %	1 %	4 %	2 %	4 %	1 %	2 %	1 %	0 %
Dépression	5 %	5 %	2 %	4 %	0 %	4 %	2 %	3 %	1 %	3 %	2 %	3 %
Anxiété	1 %	3 %	1 %	3 %	1 %	2 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires												
Augmentation du taux d’ALT	4 %	5 %	1 %	3 %	5 %	12 %	1 %	1 %	1 %	4 %	1 %	8 %
Augmentation du taux d’AST	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	9 %	0 %	1 %	1 %	3 %	2 %	5 %
Hausse du taux d’enzymes hépatiques	3 %	4 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	4 %	0 %	2 %
Anomalies de la fonction hépatique	1 %	2 %	2 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)												
Bouffées vasomotrices	0 %	3 %	1 %	2 %	3 %	4 %	1 %	2 %	0 %	5 %	0 %	3 %
Ecchymoses	2 %	4 %	0 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Hémorroïdes	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	3 %	3 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Troubles de l’appareil urinaire												
Infections urinaires	5 %	7 %	3 %	4 %	0 %	2 %	2 %	2 %	1 %	2 %	4 %	3 %
Troubles métaboliques et nutritionnels												
Hypokaliémie	0 %	2 %	1 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Gain pondéral	2 %	2 %	0 %	0 %	1 %	3 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles cardiovasculaires généraux												
Hypertension	5 %	6 %	2 %	3 %	5 %	8 %	2 %	2 %	3 %	4 %	2 %	3 %
Hypotension	1 %	2 %	0 %	2 %	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %

Tableau 5. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 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	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
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 %
Lymphoadénopathie	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 %
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 (PR) : C0168T07, C0168T09, C0168T14, C0168T15, C0168T18, C0168T22 et C0168T29. Études sur la maladie de Crohn (MC) : C0168T08, C0168T11, C0168T16, C0168T20, C0168T21, C0168T26 et C0168T67. Étude sur la spondylarthrite ankylosante (SA) : C0168T51. Études sur la colite ulcéreuse (CU) : C0168T12, C0168T37 (jusqu’à la semaine 54) et C0168T46 (jusqu’à la semaine 54, y compris une période de prolongation de l’étude de 24 semaines). Études sur le psoriasis : C0168T31, C0168T38 et C0168T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique (RP) : C0168T50.

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

Tableau 6. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
Patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ^c	0	139	0	60
Durée moyenne du suivi (semaines)	S.O.	44,1	S.O.	38,0
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	0 (S.O.)	125 (89,9 %)	0 (S.O.)	57 (95,0 %)
Terminologie préconisée selon le système, l’appareil ou l’organe				
Troubles gastro-intestinaux				
Stomatite ulcérate	S.O.	2 %	S.O.	5 %
Diarrhées sanguinolentes	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Pancréatite	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Fistule anale	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Anorexie	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Constipation	S.O.	6 %	S.O.	0 %
Dyspepsie	S.O.	6 %	S.O.	0 %
Dysphagie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Entérocolite	S.O.	3 %	S.O.	0 %
Flatulences	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Gastro-entérite	S.O.	5 %	S.O.	0 %
Hémorragies rectales	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Occlusion 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 %

Tableau 6. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
Troubles du mécanisme de défense				
Grippe	S.O.	3 %	S.O.	5 %
Cellulite	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Infection	S.O.	3 %	S.O.	3 %
Symptômes pseudo-grippaux	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Moniliase	S.O.	4 %	S.O.	3 %
Herpès simplex	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Herpès zoster (zona)	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Infection bactérienne	S.O.	5 %	S.O.	2 %
Infection virale	S.O.	6 %	S.O.	2 %
Abcès	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Syndrome grippal	S.O.	5 %	S.O.	0 %
Mononucléose infectieuse	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Problèmes touchant la peau et les phanères				
Alopécie	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Eczéma	S.O.	4 %	S.O.	3 %
Acné	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Dermatite	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Ongle incarné	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Plaie cutanée	S.O.	3 %	S.O.	2 %
Transpiration accrue	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Urticaire	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Verrue	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Fendillement de la peau	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Dermatite de contact	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Dermatite fongique	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Éruption érythémateuse	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Sécheresse cutanée	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Hypertrophie cutanée	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Organisme entier – troubles généraux				
Douleur thoracique	S.O.	3 %	S.O.	3 %
Fatigue	S.O.	5 %	S.O.	3 %
Frissons	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Kyste (de type inconnu)	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Œdème	S.O.	1 %	S.O.	2 %

Tableau 6. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
Cœdème périphérique	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Réaction non évaluable	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Réaction allergique	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Asthénie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles du système nerveux central et périphérique				
Hyperkinésie	S.O.	0 %	S.O.	3 %
Étourdissements	S.O.	6 %	S.O.	2 %
Contractions musculaires involontaires	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Migraines	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Paresthésie	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Troubles de l’appareil locomoteur				
Dorsalgie	S.O.	2 %	S.O.	3 %
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				
Hausse du taux d’enzymes hépatiques	S.O.	2 %	S.O.	3 %

Tableau 6. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
Anomalies de la fonction hépatique	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Augmentation du taux d’AST	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Augmentation du taux d’ALT	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial				
Neutrophilie	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Éosinophilie	S.O.	3 %	S.O.	0 %
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				
Titrage positif d’anticorps antinucléaires	S.O.	3 %	S.O.	2 %
Troubles des oreilles et de l’audition				
Otite	S.O.	1 %	S.O.	2 %
Otite moyenne	S.O.	2 %	S.O.	2 %
Mal d’oreille	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Troubles des plaquettes, saignements et problèmes de coagulation				
Thrombocytémie	S.O.	1 %	S.O.	3 %
Thrombocytopénie	S.O.	1 %	S.O.	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques				
Palpitations	S.O.	1 %	S.O.	2 %

Tableau 6. Nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (fréquence de ≥ 1 à moins de 5 %) – Terminologie préconisée par l’OMS selon le système, l’appareil ou l’organe; patients traités de moins de 18 ans dans les études sur la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse

	Études sur la MC ^a		Études sur la CU ^b	
	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg	Placebo	Infliximab à 5 mg/kg
Troubles au point d’administration/ d’application				
Infiltration au point d’injection	S.O.	4 %	S.O.	0 %
Troubles de la fonction reproductive				
Dysménorrhée	S.O.	2 %	S.O.	0 %
Kyste de l’ovaire	S.O.	1 %	S.O.	0 %

^a Les études sur la maladie de Crohn (MC) comprennent les études C0168T23 et C0168T47 (jusqu’à la semaine 54), ainsi que l’étude C0168T55.

^b L’étude sur la colite ulcéreuse (CU) est l’étude C0168T72.

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

Réactions liées à la perfusion

Réactions aiguës liées à la perfusion

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

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

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

spondylarthrite ankylosante, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 19 % des patients traités par l'infliximab et chez 9 % des patients du groupe placebo. Des 4257 perfusions d'infliximab administrées, 2 % ont provoqué une réaction liée à la perfusion.

Dans une étude clinique à laquelle ont participé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce (étude ASPIRE), 66 % de l'ensemble des patients traités (soit 686 patients sur 1040) ont reçu au moins une perfusion accélérée administrée sur une période de 90 minutes ou moins et 44 % (454 sur 1040) ont reçu au moins une perfusion accélérée administrée sur une période de 60 minutes ou moins. Parmi les patients traités par l'infliximab qui ont reçu au moins une perfusion accélérée à la dose de 3 mg/kg sur une période de 90 minutes ou moins, 19 % des patients (48 sur 248) ont présenté une réaction liée à la perfusion et 0,4 % (1 sur 248) une réaction grave liée à la perfusion. Parmi les patients traités par l'infliximab qui ont reçu au moins une perfusion accélérée à la dose de 6 mg/kg sur une période de 90 minutes ou moins, 11 % des patients (26 sur 246) ont présenté une réaction liée à la perfusion et 0,4 % (1 sur 246) une réaction grave liée à la perfusion. L'administration de perfusions accélérées à une dose supérieure à 6 mg/kg n'a pas été étudiée (voir la section 14.4, Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Essais cliniques par indication, Polyarthrite rhumatoïde).

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

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

Les patients qui sont devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus à risque de présenter une réaction liée à la perfusion que ceux qui n'étaient pas porteurs (risque multiplié approximativement par 3). L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a semblé réduire la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab et de réactions liées à la perfusion (voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et 9, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de réactions anaphylactoïdes y compris d'œdème laryngé ou pharyngé, de bronchospasme grave, et des cas de crises épileptiques ont été associés à l'administration d'un traitement par l'infliximab (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux). Des cas de perte de vision transitoire survenus pendant la perfusion d'infliximab ou dans les deux heures qui ont suivi ont été signalés. Des cas d'accident vasculaire cérébral, d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde (parfois fatals) et d'arythmie survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion ont aussi été signalés.

Réactions liées à la perfusion consécutives à la réadministration d'infliximab

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

Dans un essai clinique mené chez des patients atteints de psoriasis modéré ou grave visant à évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien à long terme par rapport à un nouveau traitement avec un cycle d'induction par l'infliximab, 4 % (8/219) des patients du groupe traitement intermittent ont présenté des réactions graves liées à la perfusion, comparativement à < 1 % (1/222) des patients du groupe traitement d'entretien. Les patients qui participaient à cette étude ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Le traitement intermittent dans cet essai était défini comme la réadministration d'un cycle d'induction (maximum de quatre perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) par l'infliximab lorsque les patients présentaient une poussée de la maladie après une période sans traitement. Dans cette étude, la majorité des réactions graves liées à la perfusion sont survenues au cours de la deuxième perfusion, soit à la semaine 2. Les symptômes comprenaient, sans toutefois s'y limiter, les réactions suivantes : dyspnée, urticaire, œdème facial et hypotension. Dans tous les cas, le traitement par l'infliximab a été arrêté et/ou un autre traitement a été instauré, ce qui a entraîné la résorption complète des signes et symptômes (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Réactions d'hypersensibilité retardée/Réactions consécutives à la réadministration d'infliximab

Dans une étude clinique réunissant 41 patients atteints de la maladie de Crohn, 37 patients ont été traités de nouveau par l'infliximab après une période sans traitement de 2 à 4 années. Parmi ces 37 patients, 10 ont présenté des événements indésirables 3 à 12 jours après la perfusion; 6 de ces 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 par l'infliximab. Parmi ces patients, 9 des 23 (39 %) qui recevaient la préparation liquide (qui n'est plus en utilisation) et 1 des 14 (7 %) qui recevaient la préparation lyophilisée ont présenté des événements indésirables. Les données cliniques ne permettent pas de déterminer si la survenue de ces réactions était liée à la préparation employée. Dans tous les cas, les signes et les symptômes de la réaction ont diminué substantiellement ou ont disparu à la suite d'un traitement. Nous n'avons pas de données suffisantes sur la fréquence de 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 1 an.

Au cours de 3 autres études sur le psoriasis, 1 % des patients (15/1373) ont possiblement présenté une réaction d'hypersensibilité retardée, se manifestant par des symptômes d'arthralgie, de myalgie, de fièvre et d'éruptions cutanées à la suite des perfusions d'infliximab et ce, souvent en début de traitement. Aucune réaction possible d'hypersensibilité retardée n'a été mise en évidence au cours de l'étude sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2) (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Infections

Dans les études cliniques sur l'infliximab, en particulier dans les études portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant de l'infliximab (suivi d'une durée moyenne de 53 semaines) et 28 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 47 semaines). Dans l'étude ATTRACT¹, des infections traitées ont été signalées chez 60 % des patients recevant de

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

l'infliximab comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde (suivi d'une durée moyenne de 97 semaines) et chez 43 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 75 semaines); les infections traitées étaient plus fréquentes avec des doses plus importantes d'infliximab. Dans l'étude ASPIRE², des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant de l'infliximab comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde (suivi d'une durée moyenne de 54 semaines) et chez 30 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 52 semaines). Les infections signalées le plus souvent lors des études sur la polyarthrite rhumatoïde touchaient les voies respiratoires (entre autres, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, pharyngite et bronchite) et l'appareil urinaire. Les résultats de l'étude ATTRACT et des études ACCENT I³ et ACCENT II⁴ n'indiquent pas que l'utilisation de l'infliximab comporte un plus grand risque d'infection grave ou de sepsie 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 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 et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,5 % et 0 % respectivement). Dans d'autres essais sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves, dont la pneumonie, était plus élevée parmi les patients recevant de l'infliximab et du MTX que chez les patients traités par le MTX seulement, en particulier s'ils avaient reçu une dose initiale d'infliximab égale ou supérieure à 6 mg/kg, soit une dose plus forte que celle qui est normalement recommandée pour un schéma d'induction. Chez les patients traités par l'infliximab, les infections graves comprenaient la pneumonie, la cellulite, les abcès et la sepsie. Au cours de l'étude ATTRACT, 3 patients sont décédés : l'un à la suite d'une tuberculose miliaire, un autre, à la suite d'une coccidioïdomycose disséminée, et le dernier, à la suite d'une sepsie. Durant l'étude ASPIRE, 4 patients ont reçu un diagnostic de tuberculose. Dans l'étude ACCENT I, 1 patient a reçu un diagnostic de tuberculose. Lors de l'étude EXPRESS II⁵, 2 patients atteints de psoriasis ont reçu un diagnostic de tuberculose. D'autres cas de tuberculose, notamment de tuberculose disséminée, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. La plupart des cas de tuberculose sont apparus dans les deux mois suivant l'instauration du traitement par infliximab, ce qui pourrait indiquer une réactivation des foyers dormants (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, 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. Lors de l'étude ACCENT II, on n'a noté aucune différence entre le groupe recevant l'infliximab et le groupe recevant le placebo en traitement d'entretien pour ce qui est de la proportion de patients présentant de nouveaux abcès à proximité des fistules (voir la section 14.4, Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Essais cliniques par indication, Maladie de Crohn avec fistulisation). Dans les études sur le psoriasis, 1,5 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 41,9 semaines) traités par l'infliximab et 0,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 18,1 semaines) du groupe placebo ont contracté des infections graves. Lors de l'étude EXPRESS⁶, un patient est décédé des suites d'une sepsie. Durant l'étude IMPACT 2⁷ sur le rhumatisme psoriasique, 1,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 42,8 semaines)

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

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

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

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

⁶ EXPRESS (*European infliximab for Psoriasis [REMICADE] Efficacy and Safety Study*)

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

traités par l'infliximab 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 2⁸), les infections signalées le plus souvent étaient les suivantes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, pharyngite, bronchite et moniliase. Lors des études sur la colite ulcéreuse, dans les groupes traités par l'infliximab, des infections avaient été signalées chez 30,6 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 26,9 semaines) et chez 40,1 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 41,1 semaines); par ailleurs, dans le groupe placebo, on avait signalé 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 mortel.

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 organiques ont été rapportées chez les patients recevant l'infliximab en monothérapie ou en concomitance avec des immunosuppresseurs.

Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique

Dans les essais cliniques (en particulier dans les essais portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn), environ 55 % des 1598 patients traités par l'infliximab 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 double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 19 % des 2116 patients traités par l'infliximab, mais ces anticorps ne sont apparus chez aucun des 422 patients recevant le placebo. Les cas de lupus et de syndrome pseudolupique sont cependant demeurés rares.

À la semaine 102 de l'étude ATTRACT sur la polyarthrite rhumatoïde, 62 % des patients traités par l'infliximab étaient devenus séropositifs à l'égard des AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 27 % des patients qui recevaient un placebo. À la semaine 58 de l'étude ASPIRE, 66 % des patients traités par l'infliximab 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 anticorps anti-ADNdb sont apparus chez approximativement 15 % des patients traités par l'infliximab, 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 et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Parmi les patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'infliximab et chez lesquels on a recherché la présence d'AAN, 40 % étaient devenus séropositifs à cet égard entre l'évaluation de sélection et l'évaluation finale. Des anticorps anti-ADNdb sont apparus chez environ 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'infliximab. Ce phénomène n'était pas lié à la dose ou à la durée du traitement par l'infliximab. 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

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

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

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

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

Au cours des études cliniques, 22 patients ont fait l'objet d'un diagnostic possible de syndrome pseudolupique; parmi ces patients, 4 étaient atteints de la maladie de Crohn, 8 étaient atteints de psoriasis en plaques (dont 7 [0,5 %] étaient traités par l'infliximab et 1 [0,3 %] recevait le placebo), 8 étaient atteints de spondylarthrite ankylosante et 2 étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'état de 21 patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement par l'infliximab et/ou l'administration d'un traitement médical approprié. Un patient atteint de psoriasis qui prenait de l'hydralazine en concomitance a présenté une atteinte du système nerveux central. Aucun patient n'a manifesté d'atteinte rénale. Aucun cas de syndrome pseudolupique n'a été signalé au cours des études sur le rhumatisme psoriasique. Le syndrome pseudolupique noté chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde et chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante était toujours présent à la fin de l'étude. Un patient atteint de la maladie de Crohn a fait une réaction pseudolupique au cours du suivi à long terme dont la durée pouvait atteindre 3 ans (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Événements hépatobiliaires

Depuis la commercialisation de l'infliximab, on a observé des cas de jaunisse et d'hépatite dont certains avec des caractéristiques d'hépatite auto-immune chez des patients recevant ce médicament (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique).

Dans les essais cliniques, on a noté des hausses légères ou modérées des taux d'ALT et d'AST chez des patients sous infliximab, sans que l'état de ces derniers ait évolué vers une atteinte hépatique grave. Des hausses des taux de transaminases ont été observées (plus fréquemment dans le cas du taux d'ALT que dans celui de l'AST) chez un plus grand pourcentage de patients traités par l'infliximab que chez les sujets témoins, que ce médicament ait été administré en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs. La plupart de ces anomalies ont été passagères. Toutefois, elles se sont prolongées chez un petit nombre de patients. En règle générale, les patients dont les taux d'ALT et d'AST augmentaient étaient asymptomatiques. En outre, ces anomalies s'atténaient ou se résorbaient

complètement avec l'arrêt ou la poursuite du traitement par l'infliximab ou en modifiant le traitement médicamenteux concomitant.

Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs

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

Dans le volet contrôlé des essais cliniques portant sur l'ensemble des inhibiteurs du TNF, on a observé un plus grand nombre de cas de lymphome chez les patients recevant un anti-TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé et ouvert des essais cliniques sur l'infliximab, 5 patients sur les 5780 traités par l'infliximab ont présenté un lymphome (la durée médiane de suivi étant de 1,0 année), alors qu'il n'y a eu aucun cas de lymphome chez les 1600 sujets témoins (la durée médiane de suivi étant de 0,4 année). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé 2 cas de lymphome, ce qui représente un taux de 0,08 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 3 fois le taux escompté dans la population en général. Après regroupement des données recueillies chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse, on a observé 5 lymphomes, ce qui représente un taux de 0,09 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 4 fois le taux escompté dans la population en général. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment ceux qui présentent une maladie très évolutive ou qui font l'objet d'une exposition de longue durée à des agents immunosuppresseurs, pourraient présenter un risque plus important de développer un lymphome que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même s'ils ne reçoivent aucun inhibiteur du TNF.

Dans le volet contrôlé des essais cliniques portant sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'infliximab, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé des essais cliniques sur l'infliximab utilisé chez les patients atteints de formes modérément à fortement évolutives de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse, on a diagnostiqué une affection maligne autre qu'un lymphome chez 14 des 4019 patients traités par l'infliximab et chez 1 patient sur les 1597 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,52 cas par tranche de 100 années-patients chez les patients traités par l'infliximab comparativement à 0,11 cas par tranche de 100 années-patients chez les sujets témoins), la durée médiane de suivi étant de 0,5 année pour ceux recevant de l'infliximab 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 était semblable à celui escompté dans la population en général, tandis que le taux observé chez les sujets témoins était plus bas que le taux escompté.

Sur les 345 patients traités par l'infliximab dans le cadre des essais portant sur la spondylarthrite ankylosante, 3 patients ont développé des affections malignes (1 patient a présenté un carcinome malpighien et un carcinome basocellulaire, 1 autre un carcinome pulmonaire et 1 autre un cancer du sein). De plus, 1 patient de l'essai ASSERT a développé un

cancer testiculaire non séminomateux après avoir quitté l'étude, environ 1 an après avoir reçu sa dernière dose d'infliximab.

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

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer le traitement par l'infliximab chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III ou IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$), on a noté une plus grande fréquence d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par l'infliximab, et particulièrement chez ceux qui avaient reçu la dose de 10 mg/kg.

Au total, 150 patients ont reçu 3 perfusions d'infliximab (5 ou 10 mg/kg) ou d'un placebo au cours d'une période de 6 semaines. Au bout de 28 semaines, 4 des 101 patients traités par l'infliximab (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 par l'infliximab (2 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 7 autres, celles de 10 mg/kg) étaient décédés, alors qu'un seul décès avait été signalé dans le groupe placebo. À la semaine 28, 14 des 101 patients traités par l'infliximab (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 les sections 2, CONTRE-INDICATIONS et 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Maladie de Crohn

Les événements indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % ou à une fréquence de 1 à moins de 5 % chez les enfants atteints de la maladie de Crohn et traités par l'infliximab sont présentés respectivement au Tableau 4 et au Tableau 6. En général, les événements indésirables survenus chez cette population de patients étaient semblables – par la fréquence et le type – à ceux observés au sein de la population adulte atteinte de la même maladie. Les différences notées par rapport aux adultes ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées dans les paragraphes qui suivent.

Les événements indésirables suivants ont été signalés plus souvent chez les 103 enfants atteints de la maladie de Crohn (essai de phase III REACH) qui recevaient, après randomisation, 5 mg/kg d'infliximab pendant 54 semaines que chez les 385 patients adultes atteints de la maladie de Crohn (essai ACCENT I) qui recevaient, pour 193 d'entre eux, 5 mg/kg d'infliximab et 10 mg/kg pour les 192 autres pendant 54 semaines : anémie (10,7 %), présence de sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffées vasomotrices (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %) et réaction allergique touchant les voies respiratoires (5,8 %). L'étude de phase III (REACH) a été menée auprès de 112 enfants de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante.

Des infections ont été signalées chez 56,3 % des enfants randomisés de l'essai REACH et chez 50,3 % des patients de l'essai ACCENT I. Au cours de l'essai pédiatrique de phase III, les infections ont été signalées plus fréquemment chez les sujets qui recevaient une perfusion toutes les 8 semaines que chez ceux qui étaient traités toutes les 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement), alors que des infections graves ont été rapportées chez 3 et 4 patients qui recevaient un traitement d'entretien par l'infliximab respectivement toutes les 8 et toutes les 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 randomisés ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, mais aucune différence notable n'a été relevée entre les groupes de traitement (la fréquence s'établissait respectivement à 17,0 % et à 18,0 %, selon que les patients recevaient leur traitement d'entretien toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines). Aucune réaction grave liée à la perfusion ne s'est produite, et 2 patients ont présenté des réactions anaphylactiques bénignes.

Dans l'essai REACH, 3 enfants (2,9 %) ont développé des anticorps anti-infliximab 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 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie. Lors d'un essai clinique au cours duquel les enfants recevaient 3 ou 6 mg/kg d'infliximab, 35 % des sujets traités par 3 mg/kg ont présenté des réactions liées à la perfusion se manifestant principalement par des vomissements, de la fièvre, des céphalées et de l'hypotension. Quatre de ces réactions ont été jugées graves, et 3 ont été considérées comme des réactions anaphylactiques possibles. La perfusion d'infliximab avait été administrée rapidement (sur une période de moins de 2 heures) chez 2 des 4 patients ayant présenté une réaction grave liée à la perfusion à la dose de 3 mg/kg. Parmi les enfants traités par 3 mg/kg d'infliximab, 37,7 % ont développé des anticorps anti-infliximab, contre seulement 12,2 % chez les enfants ayant reçu une dose plus élevée (6 mg/kg).

Colite ulcéreuse

Dans l'ensemble, les effets indésirables signalés dans l'étude pédiatrique sur la colite ulcéreuse (étude Peds UC) et dans les études sur la colite ulcéreuse menées chez les adultes (études ACT 1 et ACT 2) étaient généralement concordants. Les événements indésirables les plus courants notés dans l'étude Peds UC étaient les infections des voies respiratoires supérieures, la pharyngite, les douleurs abdominales, la fièvre et les céphalées. Au total, 20 événements indésirables graves sont survenus dans l'étude Peds UC : 10 étaient des événements indésirables graves liés à la colite ulcéreuse, 7 étaient des infections (c.-à-d. une cellulite, une infection urinaire, une pneumonie, une pharyngite, une colite ulcéreuse, une infection virale et une infection par ailleurs non spécifiée) et les 3 autres étaient une anémie, une neutropénie et une pancréatite. En outre, 12 autres événements indésirables considérés comme sévères ont également été relevés (4 étaient liés à la colite ulcéreuse, 3 étaient des douleurs abdominales et un cas de chacun des événements suivants : pharyngite, sinusite, malnutrition, inflammation et céphalées). Aucun des effets indésirables jugés graves ou sévères ne constituait une infection opportuniste.

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

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

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

Dans l'étude Peds UC, le nombre de patients était plus élevé dans le groupe d'âge des 12 à 17 ans que dans celui des 6 à 11 ans (45/60 [75,0 %] vs 15/60 [25,0 %]). Bien que le nombre de patients dans chacun de ces sous-groupes soit trop faible pour qu'il soit possible de tirer des conclusions définitives quant aux effets de l'âge sur les 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.

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

Système nerveux autonome : incontinence fécale.

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

Sang : 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 : sepsie, maladie sérique, tuberculose, infection fongique, infection virale, réaction pseudo-sarcoïdique.

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

Peau et phanères : 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 : hématologie, 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 essais cliniques sont les suivants : pancytopenie, thrombocytopénie, anémie, anémie hémolytique, neutropénie et leucopénie.

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

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

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

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

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

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

⁵ Lors des études EXPRESS et EXPRESS II, la durée médiane du suivi était de 16,1 semaines pour le groupe placebo et de 50,1 semaines pour les groupes infliximab.

⁶ Enfants 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.

LSN : limite supérieure normale

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance mondial de l'infliximab, on a signalé d'autres événements indésirables, dont certains ont été fatals. Ces événements sont présentés au Tableau 8 (voir les sections 8.2, Effets indésirables observés au cours des 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.

Depuis la commercialisation de l'infliximab, 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, les événements indésirables graves survenus chez les enfants 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 du produit, on a signalé des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités par l'infliximab. 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 la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse). Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été très rarement signalés chez des patients traités par l'infliximab.

Tableau 8. Rapports de pharmacovigilance

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

Affections du système nerveux :	Troubles de démyélinisation du système nerveux central (comme la sclérose en plaques et la névrite optique), troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique (tels que syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et neuropathie motrice multifocale), neuropathies, engourdissement, crise épileptique, sensation de fourmillements, myélite transverse, accidents vasculaires cérébraux survenant approximativement dans les 24 heures suivant le début de la perfusion
Infections et infestations :	Infections opportunistes (comme l'aspergillose, les infections dues à des mycobactéries atypiques, la coccidioïdomycose, la cryptococcose, la candidose, l'histoplasmosse, la légionellose, la listériose, et la pneumocystose), salmonellose, sepsie, tuberculose, infections à protozoaires, réactivation de l'hépatite B et infection par un vaccin (après l'exposition <i>in utero</i> à l'inflximab)*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Maladie pulmonaire interstitielle, y compris la fibrose pulmonaire et la pneumonie interstitielle, d'évolution rapide
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :	Vascularite (à prédominance cutanée), psoriasis, y compris une première manifestation et psoriasis pustuleux (à prédominance palmaire et plantaire), érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatose bulleuse à IgA linéaire (DIgAL), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions lichénoïdes

* Y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG), voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, 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 essais cliniques recevaient au moins un autre médicament de manière concomitante. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, les médicaments pris en concomitance (en dehors du MTX) étaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'acide folique, des corticostéroïdes et/ou des narcotiques. Dans le cas de la maladie de Crohn, les médicaments pris en concomitance étaient des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la 6-mercaptopurine/azathioprine (6-MP/AZA), du MTX et des aminosalicylés. Les patients atteints de la maladie de Crohn qui recevaient des immunosuppresseurs ont eu tendance à présenter moins de réactions liées à la perfusion que ceux qui n'en recevaient pas (voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et 8, EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions liées à la perfusion).

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation d'AVSOLA avec d'autres agents biologiques

L'utilisation d'AVSOLA avec d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections qu'AVSOLA, y compris l'anakinra ou l'abatacept, n'est pas recommandée (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque d'infections).

Vaccins vivants/Agents infectieux thérapeutiques

Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en concomitance avec AVSOLA. Il est également déconseillé d'administrer des vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* à AVSOLA, et ce, pendant au moins 12 mois après la naissance, à moins que les concentrations sériques d'infliximab chez ces nourrissons soient indétectables ou que les bienfaits de la vaccination l'emportent nettement sur le risque théorique d'administration de vaccins vivants aux nourrissons (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il est déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en concomitance avec AVSOLA (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Substrats du cytochrome P450

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1κ ayant un poids moléculaire d'environ 149 100 daltons. Il est composé de régions humaines constantes et de régions murines variables. L'infliximab se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) humain avec une constante d'association de 10^{10} M^{-1} . Il est produit à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et est purifié en plusieurs étapes comprenant l'inactivation et l'élimination des virus présents.

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

10.2 Pharmacodynamie

Préclinique

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

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

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

Clinique

De fortes concentrations de TNF α ont été mises en évidence dans les articulations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dans les articulations des personnes 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 ou de colite ulcéreuse. Ceci concorde avec l'activité élevée de la maladie. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par l'infliximab a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones articulaires enflammées de même que l'expression des molécules dont dépendent l'adhésion cellulaire (sélectine E, molécule d'adhésion intercellulaire 1 [ICAM-1] et molécule d'adhésion endothéliale 1 [VCAM-1]), le chimiotactisme (interleukine 8 [IL-8] et protéine chimiotactique des monocytes [MCP-1]) et la dégradation tissulaire (métalloprotéinases matricielles [MMP] 1 et 3). Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement réduit l'infiltration de cellules inflammatoires et la production de TNF 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*. Le traitement par l'infliximab 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. À la suite d'une stimulation mitogène *in vitro*, la réponse proliférative de lymphocytes du sang périphérique de patients traités par l'infliximab ne s'est pas révélée plus faible que celle de cellules prélevées chez des patients non traités. Le traitement du rhumatisme psoriasique par l'infliximab a produit une diminution du nombre de lymphocytes T et de vaisseaux sanguins dans la synoviale et les lésions cutanées psoriasiques de même qu'une baisse du taux de macrophages dans la synoviale. Le traitement par l'infliximab agit sur les caractéristiques histopathologiques du psoriasis en plaques, comme en ont témoigné les échantillons biopsiques de lésions psoriasiques cutanées recueillis au début du traitement, au jour 3 et à la semaine 10. Le traitement a produit un amincissement de l'épiderme et une réduction de l'infiltration de cellules inflammatoires, une régulation négative du pourcentage de cellules inflammatoires activées et exprimant le CLA (*cutaneous lymphocyte*

antigen) – y compris les lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ – et enfin, une régulation positive des cellules de Langerhans CD1a+ de l'épiderme. Dans les cas de colite ulcéreuse, le traitement par l'infliximab a permis d'observer des changements correspondant à une cicatrisation histologique et à une réduction de l'expression des marqueurs pharmacodynamiques de lésion tissulaire et d'inflammation dans les tissus du côlon prélevés par biopsie. Le traitement par l'infliximab a également donné lieu à une réduction des taux des molécules pro-inflammatoires sériques, dont une réduction statistiquement significative et soutenue d'IL-2R et d'ICAM-1. Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, le traitement par l'infliximab a été plus efficace que le placebo pour réduire les taux des marqueurs sériques de l'inflammation (IL-6 et VEGF) aux semaines 2 et 24. De plus, les taux sériques des marqueurs de la formation osseuse (la phosphatase alcaline osseuse et l'ostéocalcine) étaient plus élevés, aux semaines 2 et 24, chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante sous infliximab que chez les patients recevant un placebo.

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 9. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn

Étude	Polyarthrite rhumatoïde		Maladie de Crohn	
	T09 (n = 14)	T09 (n = 29)	T11 (n = 5)	T11 (n = 5)
Dose	3 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C _{max} (µg/mL)	77,3	277	74,9	181,0
ASC (µg • jour/mL)	461	2 282	788	2 038
Cl (mL/jour/kg)	6,4	4,4	6,3	4,9
VD _{éq} (mL/kg)	67,5	57,2	80	65
t _{1/2} (jours)	8	9,1	7,8	10

ASC : aire sous la courbe concentration-temps; C_{max} : concentration sérique maximale; Cl : clairance; T_{1/2} : demi-vie terminale; VD_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre

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

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

À la suite de l'administration d'une première dose d'infliximab, des perfusions répétées effectuées aux semaines 2 et 6 ont donné lieu à des profils concentration-temps prévisibles après chaque traitement. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab après un traitement répété par des doses de 3 mg/kg ou de 10 mg/kg à des intervalles de 4 ou de 8 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ou après 4 perfusions à 10 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints d'une maladie de Crohn modérée ou grave. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab après un traitement répété par des doses de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques. La proportion de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion se chiffrait environ à 25 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, à 15 % pour les patients qui avaient reçu 3 mg/kg toutes les 4 semaines et à 0 % pour ceux qui avaient reçu 10 mg/kg toutes les 4 ou toutes les 8 semaines. À l'état d'équilibre, la proportion de patients atteints de psoriasis en plaques présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion variait entre 71,4 et 73,1 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines (EXPRESS II), et entre 25,9 et 46,4 % pour les patients qui avaient reçu 5 mg/kg toutes les 8 semaines (EXPRESS et EXPRESS II). La proportion de patients atteints de rhumatisme psoriasique présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection à la semaine 38 se chiffrait à 15,8 % pour le schéma posologique de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (IMPACT 2). Au cours de l'étude IMPACT 2, environ la moitié des patients prenaient du MTX en concomitance.

Populations particulières et états pathologiques

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

Enfants

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'infliximab (y compris la concentration maximale et le creux sérique) étaient généralement similaires chez les enfants (de 6 à 17 ans) atteints de la maladie de Crohn et chez ceux atteints de colite ulcéreuse, après administration d'une dose d'infliximab de 5 mg/kg. Des valeurs similaires de la demi-vie terminale ont en outre été notées chez les enfants atteints de la maladie de Crohn et les adultes atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Cependant, les valeurs médianes de la concentration sérique maximale et de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre de l'infliximab étaient plus faibles, d'environ 13 % et 25 % respectivement, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse que chez les adultes atteints de la même maladie. La portée clinique des concentrations sériques relativement plus faibles d'infliximab chez les enfants est inconnue (voir les sections 1.1, Enfants et 7.1.3, Enfants).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

AVSOLA se conserve dans l'emballage d'origine, 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.

Sur le lieu de reconstitution, et sur ce lieu uniquement, AVSOLA peut aussi être conservé dans la boîte d'origine jusqu'à un maximum de 30 °C pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date de péremption du produit réfrigéré imprimée sur la boîte.

Une fois le produit sorti du réfrigérateur, la nouvelle date de péremption du produit non réfrigéré doit être écrite sur la boîte et AVSOLA ne peut pas être remis au réfrigérateur.

Après reconstitution et dilution

Une fois reconstituée, la solution AVSOLA conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures à température ambiante (25 °C). La solution diluée demeure stable pendant 24 heures si elle est conservée à une température comprise entre 2 et 30 °C (36 et 86 °F). Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Par conséquent, il est recommandé de commencer la perfusion dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution de la solution.

Manipulation dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées

Une fois diluée dans la poche de perfusion, la solution AVSOLA conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant une période allant jusqu'à 28 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C et pour une période additionnelle de 24 heures à 25 °C après la sortie du réfrigérateur, lorsque la reconstitution et la dilution d'AVSOLA ont été réalisées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Si la solution de perfusion est conservée au réfrigérateur après sa reconstitution et sa dilution, il faut la laisser s'équilibrer à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 3 heures avant de l'administrer.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Infliximab

Nom chimique : Infliximab

Formule moléculaire et masse moléculaire : 149 100 daltons

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

Propriétés physicochimiques :

AVSOLA (infliximab) se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche ou jaunâtre stérile, sans agent de conservation, pour perfusion intraveineuse. Il est offert en fiole à usage unique.

Caractéristiques du produit

La substance médicamenteuse de l'infliximab est un anticorps monoclonal 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'anticorps monoclonal murin anti-TNF α , A2, et des régions constantes formées de chaînes humaines H et L dérivées de l'ADN génomique (C_H et C_L, respectivement).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Essais cliniques comparatifs (polyarthrite rhumatoïde)

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

- Une étude de pharmacocinétique comparative (20140108) menée auprès de volontaires en bonne santé de sexe masculin et féminin.
- Une étude pivot (20140111) sur l'efficacité et l'innocuité du produit chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.

Le résumé du plan des deux études et des caractéristiques démographiques des sujets qui y ont participé est présenté au Tableau 10.

Tableau 10. Résumé du plan des études et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% de femmes)	
20140108 Pharmacocinétique	Étude de phase I randomisée, à simple insu et à groupes parallèles portant sur l'administration d'une dose unique à 3 groupes de sujets en bonne santé afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques	AVSOLA	49	27,4	51,0 %	
		Remicade® (É.-U.)	50	(18-44)	50,0 %	
		Remicade® (UE)	49	25,8	65,3 %	
		5 mg/kg par perfusion intraveineuse		(18-45)	26,3	(18-43)
	Dose unique					
20140111 Efficacité et innocuité	Étude multicentrique de phase III, de comparaison clinique, randomisée, à double insu, avec traitement de référence actif, portant sur l'administration de doses multiples à des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave (n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX) 50 semaines	AVSOLA ou	279	55,0	76,7 %	
		Remicade® (É.-U.)	279	(23-77)	79,9 %	
		3 mg/kg par perfusion intraveineuse le jour 1 (semaine 0), les semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22		54,8	(19-77)	
		<u>Période de transition simple (après la semaine 22)^a</u>				
	AVSOLA, ou					
	Remicade® (É.-U.)					
	3 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46					

MTX : méthotrexate; Remicade® (UE) : infliximab provenant de l'Union européenne; Remicade® (É.-U.) : infliximab provenant des États-Unis

^a À la semaine 22, les sujets qui ont d'abord reçu AVSOLA ont continué à recevoir cet agent (groupe AVSOLA/AVSOLA); les sujets qui ont d'abord reçu Remicade® ont été randomisés pour soit continuer de recevoir cet agent (groupe Remicade®/Remicade®), soit passer à AVSOLA (groupe Remicade®/AVSOLA). On voulait ainsi évaluer l'effet éventuel de la transition sur l'efficacité, l'innocuité ou l'immunogénicité.

Effacité

L'étude de comparaison de l'efficacité et de l'innocuité clinique (étude 20140111) était conçue pour écarter toute différence cliniquement significative entre AVSOLA et Remicade® sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité.

Le paramètre d'efficacité principal était la différence dans les taux de réponse ACR20 (amélioration de 20 % d'un ensemble de mesures selon les critères de l'American College of Rheumatology) à la semaine 22. L'efficacité était évaluée par la comparaison de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence dans les taux de réponse ACR20 entre AVSOLA et Remicade® à la semaine 22, la marge d'équivalence correspondant à des valeurs comprises entre -15 % et 15 %. Les résultats sont présentés au Tableau 11.

Tableau 9. Analyse de l'efficacité à la semaine 22 selon le traitement (ensemble d'analyse selon l'ITT avec INR)

	AVSOLA (N = 279)	Remicade® (N = 279)
Réponse ACR20, n/N1 (%)	190/279 (68,1)	165/279 (59,1)
Différence dans les taux de réponse ACR20 (%) ^a		7,18
IC à 95 % ^a		(-0,49, 14,85)

^a L'estimation de Mantel-Haenszel et les intervalles de confiance correspondants pour la différence dans les taux de réponse sont estimés par la méthode d'analyse non paramétrique de la covariance qui tient compte des strates déterminées par la région géographique et l'utilisation antérieure de produits biologiques, avec ajustement pour tenir compte des covariables de base, soit le nombre d'articulations sensibles, le nombre d'articulations enflées, l'évaluation de l'état de santé globale par le sujet, l'évaluation de l'état de santé globale par le chercheur, l'évaluation de la douleur liée à la maladie par le sujet, le score HAQ-DI, la CRP, l'âge, l'utilisation de corticostéroïdes oraux, l'utilisation d'AINS, la catégorie d'IMC et la dose de méthotrexate.

ACR20 : amélioration de 20 % d'un ensemble de mesures selon les critères de l'American College of Rheumatology; ITT : intention de traiter; n : nombre de sujets répondant aux critères lors de la visite; N1 : nombre de sujets soumis à la répartition aléatoire qui ont été évalués lors de la visite; INR : méthode d'imputation des valeurs aux non-répondeurs.

À la semaine 22, la différence entre les groupes traités par AVSOLA et Remicade® en ce qui concerne la variation moyenne par rapport au départ dans le score DAS28-CRP était de -0,01, l'IC à 95 % étant de -0,24, 0,21.

Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des événements indésirables associés au médicament biosimilaire étaient comparables à ceux associés au médicament biologique de référence.

14.2 Études comparatives sur la biodisponibilité

Pharmacocinétique

Étude de pharmacocinétique (20140108)

Les critères de comparabilité quant aux paramètres de pharmacocinétique, soit l'ASC_{dem} et la C_{max}, ont été satisfaits, et les bornes de l'IC à 90 % pour l'ASC_{inf} se situaient dans les limites acceptables, soit 80 à 125 %.

Les évaluations statistiques des paramètres pharmacocinétiques d'AVSOLA et de Remicade® (É.-U.) sont présentées au Tableau 12.

Tableau 10. Analyse des paramètres pharmacocinétiques

Infliximab (1 × 5 mg/kg) À partir des données recueillies Moyenne géométrique (méthode des MC) Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	AVSOLA ^a	Remicade® (É.-U.) ^b Janssen	Rapport de la moyenne géométrique (MC) (%) ^c	IC à 90 % du rapport (%)
ASC _{dern} (µg·h/mL)	33 716,1 34 695,9 (25)	36 662,0 37975,3 (28)	92,0	84,6; 100,0
ASC _{inf} (µg·h/mL)	35 969,5 37 271,8 (28)	39 550,7 41 484,9 (33)	91,0	82,6; 100,1
C _{max} (µg/mL)	128,1 130,2 (18)	131,9 134,3 (19)	97,1	91,5; 103,1
T _{max} (heure) ^d	2,1 (2,0 – 24,0)	2,1 (2,0 – 12,0)		
T _½ (heure) ^e	305,8 (68)	333,5 (66)		

^a N = 49

^b N = 50

^c Estimée au moyen d'une analyse de la variance, le traitement correspondant à l'effet fixe

^d Exprimée sous forme de médiane (écart) seulement

^e Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration sérique du médicament en fonction du temps, du départ jusqu'à l'infini; ASC_{dern} = aire sous la courbe de la concentration sérique du médicament en fonction du temps, du départ jusqu'à la dernière concentration quantifiable; C_{max} = concentration sérique maximale observée; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; Remicade® (É.-U.) = infliximab provenant des États-Unis; T_{1/2} = demi-vie d'élimination; T_{max} = temps nécessaire à l'atteinte de la concentration sérique maximale observée.

14.3 Immunogénicité

Polyarthrite rhumatoïde (Étude 20140111)

Des échantillons de sang ont été prélevés au départ et aux semaines 2, 6, 14, 22, 30, 34, 38 et 50 (ou à la visite de fin d'étude) en vue de l'analyse des anticorps anti-médicament. Les échantillons ayant révélé la présence d'anticorps liants étaient soumis à de nouvelles analyses afin d'en évaluer l'activité neutralisante.

À la semaine 22, 57,1 % (149/261) des sujets recevant AVSOLA et 60,6 % (160/264) des sujets recevant REMICADE® avaient produit des anticorps liants après le début de l'étude. À la semaine 22, 18,0 % des sujets du groupe AVSOLA et 20,8 % des sujets du groupe REMICADE® avaient produit des anticorps neutralisants.

14.4 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Essais cliniques par indication

Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 11. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race, n (%)
T22 (ATTRACT)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo, comportant 5 groupes parallèles et menée chez des patients atteints de PR évolutive malgré un traitement par MTX	Infliximab (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 toutes les 8 semaines par la suite, jusqu'à la semaine 54.	428	52 ans (de 19 à 80 ans)	96 hommes (22 %) 332 femmes (78 %) 389 Blancs (91 %) 22 Noirs (5 %) 3 Asiatiques (1 %) 14 d'autres races (3 %)
T29 (ASPIRE)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par témoin actif, comportant 3 groupes parallèles et menée chez des patients atteints de PR depuis peu et n'ayant jamais reçu de MTX	Infliximab (3 mg/kg 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, dose	1004	50 ans (de 18 à 76 ans)	290 hommes (29 %) 714 femmes (71 %) 870 Blancs (86,7 %) 50 Noirs (5 %) 15 Asiatiques (1,5 %) 69 Autres races (6,8 %)

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race, n (%)
		graduellement portée à 20 mg/semaine jusqu'à la semaine 8 et maintenue jusqu'à la semaine 46.			

MTX : méthotrexate; PR : polyarthrite rhumatoïde

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'infliximab lors de deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et rigoureusement contrôlés : les études ATTRACT et ASPIRE. La prise concomitante de doses stables d'acide folique, de corticostéroïdes par voie orale (≤ 10 mg/jour) et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était aussi permise. Les principaux paramètres d'évaluation étaient la réduction des signes et des symptômes (selon les critères de l'American College of Rheumatology), la prévention de l'atteinte structurale articulaire et l'amélioration de la capacité fonctionnelle. Un résumé de la méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets est présenté au Tableau 13.

Résultats de l'étude ATTRACT (T22)

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

Réponse clinique

Toutes les doses et tous les schémas posologiques associant de l'infliximab au MTX ont produit une atténuation des signes et des symptômes, mesurée d'après les critères de réponse ACR20 de l'American College of Rheumatology¹⁶; un plus grand pourcentage de patients recevant un traitement associant l'infliximab au MTX ont obtenu une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 par comparaison au groupe recevant l'association placebo + MTX (Tableau 14). Une amélioration statistiquement significative a été observée dès la semaine 2 et a persisté jusqu'à la semaine 102. Des effets plus marqués sur chacune des composantes de la réponse ACR20 ont été notés chez tous les patients traités par l'association infliximab + MTX, par comparaison aux patients traités par l'association placebo + MTX (Tableau 15). Quelque 10 % des patients traités par l'infliximab ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme le maintien d'une réponse ACR70 pendant 6 mois, contre 0 % dans le groupe placebo ($p = 0,018$).

Tableau 12. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 30 et 54 (ATTRACT)

Réponse	Placebo + MTX n = 88	Infliximab + MTX			
		3 mg/kg ^a		10 mg/kg ^a	
		Toutes les 8 semaines n = 86	Toutes les 4 semaines n = 86	Toutes les 8 semaines n = 87	Toutes les 4 semaines n = 81
ACR 20					
Semaine 30	20 %	50 %	50 %	52 %	58 %
Semaine 54	17 %	42 %	48 %	59 %	59 %
ACR 50					
Semaine 30	5 %	27 %	29 %	31 %	26 %
Semaine 54	9 %	21 %	34 %	40 %	38 %
ACR 70					
Semaine 30	0 %	8 %	11 %	18 %	11 %
Semaine 54	2 %	11 %	18 %	26 %	19 %

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

MTX : méthotrexate; ACR : critères de l'American College of Rheumatology

Tableau 13. Composantes de l'ACR20 au début de l'étude (ATTRACT) et à la semaine 54

Paramètre (valeurs médianes)	Placebo + MTX (n = 88)		Infliximab + MTX ^a (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 globale (par le médecin) ^b	6,5	5,2	6,2	2,1
Évaluation globale (par le patient) ^b	6,2	6,2	6,3	3,2
Indice d'incapacité (HAQ) ^c	1,8	1,5	1,8	1,3
Taux de protéine C-réactive (mg/dL)	3	2,3	2,4	0,6

^a Pour toutes les doses et tous les schémas posologiques de l'association infliximab + MTX

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

^c HAQ : questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire*) – Évaluation de 8 paramètres, à savoir la capacité de s'habiller et de faire sa toilette, de se lever, de manger, de marcher, d'avoir une bonne hygiène, de faire des mouvements d'extension, de saisir des objets et de vaquer à ses activités (0 = très facile, 3 = très difficile)

ACR : critères de l'American College of Rheumatology; MTX : méthotrexate

Réponse évaluée par radiographie

L'atteinte structurale des pieds et des mains a été évaluée par radiographie à la semaine 54 d'après la variation, de la cote de Sharp modifiée par van der Heijde par rapport à la valeur initiale; cette cote composite permet de déterminer l'atteinte structurale en mesurant le nombre

d'érosions osseuses et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l'interligne articulaire dans les mains, les poignets et les pieds. On disposait de deux séries de radiographies pour environ 80 % des patients à la semaine 54 et pour environ 70 % des patients à la semaine 102. Une réduction de l'évolution de l'atteinte structurale a été observée à la semaine 54 (Tableau 16) et s'est poursuivie jusqu'à la semaine 102.

Tableau 14. Variation des paramètres radiographiques entre le début de l'étude et la semaine 54

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

^a Aux fins de comparaison de chaque dose au placebo

MTX : méthotrexate

Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

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

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

Résultats de l'étude ASPIRE (T29)

L'étude ASPIRE (T29) a évalué l'efficacité de l'infliximab sur 54 semaines chez 1004 patients atteints depuis peu (≤ 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde évolutive et n'ayant jamais reçu de traitement par le MTX. Tous les patients recevaient du MTX (dose pouvant atteindre 20 mg/semaine à la semaine 8) avec soit un placebo, soit de l'infliximab (à raison de 3 mg/kg ou de 6 mg/kg) aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite. Dans cette étude, les 3 premières perfusions devaient être administrées sur une période de 2 heures. La durée des perfusions subséquentes pouvait être réduite à un minimum de 40 minutes si les patients ne présentaient aucune réaction grave liée à la perfusion. Les principaux paramètres d'évaluation étaient la réduction des signes et des symptômes (amélioration du score ACR initial) à la semaine 54, la prévention de l'atteinte structurale (variation de la cote Sharp modifiée par van der Heijde, vs le début de l'étude) à la semaine 54 et la prévention de l'incapacité fonctionnelle (variation de la cote HAQ vs le début de l'étude) entre la semaine 30 et la semaine 54. Les résultats obtenus pour les 3 paramètres principaux et les paramètres secondaires clés sont résumés au Tableau 17.

Tableau 15. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude T29 (ASPIRE) – Polyarthrite rhumatoïde de diagnostic récent

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

Paramètres	Placebo + MTX	Infliximab + MTX	
		3 mg/kg toutes les 8 semaines	6 mg/kg toutes les 8 semaines
Patients randomisés	n = 282	n = 359	n = 363
Patients ayant une cote d'érosion = 0 au début de l'étude et à la semaine 54	58 % (23/40)	78 % (39/50) <i>p</i> = 0,037	79 % (38/48) <i>p</i> = 0,028
Patients n'ayant aucune nouvelle érosion dans des articulations indemnes auparavant	41 % (93/227)	51 % (155/306) <i>p</i> = 0,027	55 % (168/306) <i>p</i> = 0,001
Amélioration de la capacité fonctionnelle	n = 275	n = 354	n = 358
Amélioration de la cote HAQ entre le début de l'étude et la semaine 54 (moyenne en fonction du temps)			
Moyenne	0,55	0,70	0,77
Médiane	0,57	0,64	0,76
		<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001
Variation de la composante physique du SF-36 entre le début de l'étude et la semaine 54			
Moyenne	10,1	11,7	13,2
Médiane	8,9	10,9	11,8
		<i>p</i> = 0,099	<i>p</i> = 0,003

ACR : critères de l'American College of Rheumatology; HAQ : questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire*); MTX : méthotrexate; SF-36 : questionnaire abrégé sur l'état de santé; vdH-s : van der Heijde-Sharp

Résultats de l'étude

Réponse clinique

Après 54 semaines de traitement, les deux doses d'infliximab ont entraîné une plus grande réduction des signes et des symptômes, et ce, de façon statistiquement significative, que le MTX seul, comme en témoignait la proportion de patients ayant obtenu des réponses ACR20, ACR50 et ACR70. Dans les groupes où l'infliximab a été administré avec du MTX, 15 % des patients ont obtenu une réponse importante vs 8 % des patients traités par du MTX seul.

Réponse évaluée par radiographie

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

Réponse évaluée d'après la capacité fonctionnelle

Dans les deux groupes traités par l'infliximab, l'amélioration de la cote HAQ par rapport à la valeur initiale (moyenne en fonction du temps) a été statistiquement et significativement plus importante au cours des 54 premières semaines par comparaison à celle du groupe MTX seul, soit 0,7 pour l'association infliximab + MTX vs 0,6 pour le MTX seul ($p < 0,001$). Aucune régression de la cote sommaire pour la composante mentale du SF-36 n'a été relevée.

Spondylarthrite ankylosante

Tableau 16. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la spondylarthrite ankylosante

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
P01522	Phase randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (du début de l'étude à la semaine 12) Phase ouverte, non comparative (de la semaine 12 à la semaine 54)	Phase A : infliximab (5 mg/kg) ou placebo administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6. Phase B : phase ouverte; infliximab administré par voie intraveineuse à raison de 5 mg/kg à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54.	70	39,5 ans (de 21 à 61 ans)	46 hommes (66 %) 24 femmes (34 %) Race non précisée
C0168T51 (ASSERT)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et multicentrique	Étape 1 : placebo (Groupe 1) ou infliximab à 5 mg/kg (Groupe 2) administré par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18. Étape 2 : Groupe 1 : Perfusion d'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 24, 26, 30 et toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96. Groupe 2 : Perfusion d'infliximab à 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. À compter de la semaine 36, si les patients du Groupe 2 obtenaient un score BASDAI ≥ 3 lors de 2 visites consécutives, ils recevaient alors une perfusion d'infliximab à 7,5 mg/kg et continuaient par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.	279	39,8 ans (de 18 à 74 ans)	225 hommes (80,6 %) 54 femmes (19,4 %) 273 Blancs (97,8 %) 2 Noirs (0,7 %) 2 Asiatiques (0,7 %) 2 d'autres races (0,7 %)

BASDAI : indice de Bath concernant l'activité de la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées dans le cadre de 2 études multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de sujets atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. (Le score selon le *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] était ≥ 4 et la cote de la douleur rachidienne était ≥ 4 sur une échelle de 1 à 10.) La méthodologie de l'étude et les caractéristiques démographiques des sujets sont résumées au Tableau 18. L'activité de la maladie a été mesurée selon les critères de réponse *Ankylosing Spondylitis Assessment* (ASAS) 20 et/ou selon le BASDAI. On a utilisé le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) pour évaluer la capacité fonctionnelle.

La première étude (P01522) a évalué l'infliximab chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. Au cours de la phase à double insu de 3 mois, les sujets ont reçu soit de l'infliximab à raison de 5 mg/kg, soit un placebo aux semaines 0, 2 et 6 (35 sujets dans chaque groupe). À la semaine 12, on a remplacé le placebo par l'infliximab chez les sujets du groupe témoin, pour que tous les sujets de l'étude reçoivent par la suite de l'infliximab à raison de 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54 de l'étude. Les résultats de cette étude ont été semblables à ceux obtenus dans le cadre de 8 autres études entreprises à l'initiative des investigateurs et ayant réuni 169 sujets atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. L'efficacité après 1 an a été évaluée à la semaine 54. Au total, 53 patients ont continué à participer à une phase de prolongation ouverte à long terme, de la semaine 54 à la semaine 102.

Dans la deuxième étude (ASSERT), 279 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (78 patients, Groupe 1), soit l'infliximab à 5 mg/kg (201 patients, Groupe 2), aux semaines 0, 2, 6, 12 et 18. À la semaine 24, les patients qui recevaient le placebo ont changé de groupe pour recevoir de l'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 24, 26 et 30, puis toutes les 6 semaines par la suite jusqu'à la semaine 96; les patients du Groupe 2 ont continué à recevoir de l'infliximab 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 une cote BASDAI ≥ 3 lors de 2 visites consécutives, ce patient recevait une perfusion d'infliximab à 7,5 mg/kg et continuait par la suite à recevoir des perfusions d'infliximab à 7,5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. L'évaluation finale des patients était effectuée à la semaine 102.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au début des 2 études de phase III sont présentées au Tableau 19.

Tableau 17. Résumé des données démographiques et des caractéristiques de la maladie en début d'étude

	ASSERT		P01522	
	Placebo n = 78	Infliximab n = 201	Placebo n = 35	Infliximab n = 35
Patients randomisés				
Sexe				
Homme	87,2 %	78,1 %	62,9 %	68,6 %
Femme	12,8 %	21,9 %	37,1 %	31,4 %
Âge médian (ans)	41,0	40,0	38,0	40,0
Durée médiane de la maladie (ans) ^a	13,2 ^b	7,7 ^b	14,0	15,0
Score BASDAI médian (de 0 à 10)	6,5	6,6	6,3	6,5
Score BASFI médian (de 0 à 10)	6,0	5,7	5,1	5,2
Cote sommaire pour la composante physique du SF-36	30,1	28,8	28,9	30,1
Antigène HLA-B27 ^c				
Positif	88,5 %	86,5 %	85,7 %	91,4 %
Négatif	11,5 %	13,5 %	11,4 %	8,6 %

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

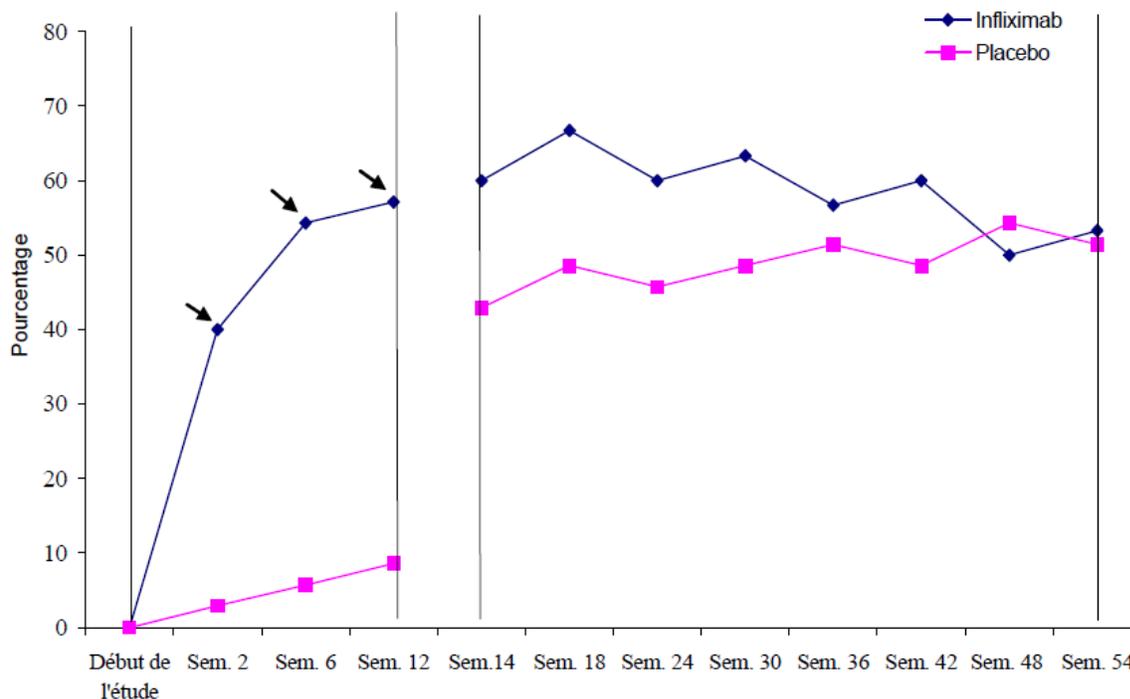
^b La durée moyenne de la maladie dans l'étude ASSERT était de 11,9 ans pour le groupe placebo et de 10,1 ans pour le groupe infliximab.

^c Dans l'étude P01522, il manquait le résultat HLA-B27 du début de l'étude pour l'un des patients du groupe placebo
 BASDAI : indice de Bath concernant l'activité de la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*); BASFI : indice fonctionnel de Bath pour la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*);
 HLA-B27 : antigène leucocytaire humain B27; SF-36 : questionnaire abrégé sur l'état de santé

Résultats des études

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude P01522 était l'atténuation des signes et des symptômes de la maladie à la semaine 12, évaluée d'après le BASDAI. Le traitement par l'infliximab a permis d'obtenir une amélioration significative, 57 % des sujets traités par ce médicament ayant présenté une diminution d'au moins 50 % de score BASDAI par rapport au début de l'étude, comparativement à 9 % des sujets recevant le placebo ($p < 0,01$). Cette amélioration a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 54 (Figure 1). À la fin de la deuxième année de traitement, on observait une diminution d'au moins 50 % du score BASDAI chez 56,6 % des patients.

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

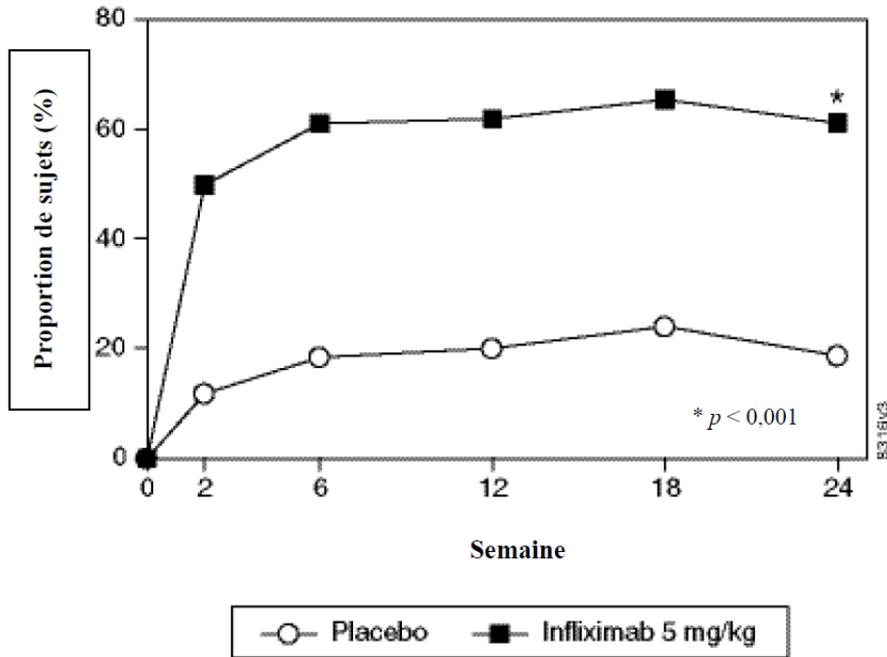


Les points fléchés représentent les semaines où on a noté des différences significatives entre les traitements ($p < 0,01$).
Le groupe placebo a reçu le placebo pendant la phase à double insu et de l'infiximab pendant la phase ouverte.

BASDAI : indice de Bath concernant l'activité de la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

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

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



ASAS : critères de réponse *Ankylosing Spondylitis Assessment*

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

Tableau 18. Composantes de l'activité de la spondylarthrite ankylosante

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

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

^b Indice fonctionnel de Bath pour la spondylarthrite ankylosante (BASFI : *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), moyenne de 10 questions

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

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

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

ASAS : critères de réponse *Ankylosing Spondylitis Assessment*; BASDAI : indice de Bath concernant l'activité de la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Le BASFI a été utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle dans les deux études. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (écart-type [ÉT]) du score BASFI à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales, était de -2,1 (1,6) chez les patients traités par l'infliximab, et de -0,1 (1,8) chez les patients du groupe placebo ($p < 0,01$). Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (fourchette) du score BASFI à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales, était de -1,7 (-8,7, 1,8) chez les patients traités par l'infliximab, et de 0,0 (-5,9, 3,0) chez les patients du groupe placebo ($p < 0,001$). La variation moyenne (ÉT), par rapport aux valeurs initiales était de -2,1 (2,2) chez les patients traités par l'infliximab et de -0,2 (1,7) dans le groupe placebo. La variation moyenne (ÉT), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients traités par l'infliximab était de -2,7 (2,2) dans l'étude ASSERT et de -2,1 (2,2) dans l'étude P01522.

Dans l'étude ASSERT, le nombre de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 2 unités selon le BASFI a également été évalué. Dans le groupe infliximab, on a observé une amélioration ≥ 2 unités par rapport aux valeurs initiales chez 47,5 % des patients à la semaine 24, comparativement à 13,3 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). Dans le groupe infliximab, on a pu constater que 80,9 % (76/94) des sujets chez qui on avait observé une

amélioration ≥ 2 unités à la semaine 24 présentaient également une amélioration ≥ 2 unités à la semaine 102.

Les résultats du BASFI sont validés par une analyse des cotes sommaires pour la composante physique du SF-36. Dans l'étude ASSERT, la variation médiane (fourchette) à la semaine 24 des cotes sommaires pour la composante physique du SF-36 par rapport aux valeurs initiales était de 10,2 (-8,5, 37,7) chez les patients sous infliximab, comparativement à 0,8 (-14,1, 21,8) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La variation moyenne (ÉT) par rapport aux valeurs initiales était de 10,8 (9,5) chez les patients sous infliximab, comparativement à 1,5 (7,0) dans le groupe placebo. Dans l'étude P01522, la variation moyenne (ÉT) des cotes sommaires pour la composante physique du SF-36 à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales était de 10,3 (8,3) chez les patients sous infliximab, comparativement à -0,3 (8,3) dans le groupe placebo ($p < 0,01$). La variation moyenne (ÉT), par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 102, chez les patients sous infliximab était de 12,5 (9,8) dans l'étude ASSERT et de 11,0 (10,4) dans l'étude P01522.

Rhumatisme psoriasique

Tableau 19. Résumé des caractéristiques démographiques des patients au début de l'étude; sujets randomisés des études IMPACT et IMPACT 2

	IMPACT		IMPACT 2	
	Placebo	5 mg/kg	Placebo	5 mg/kg
Sujets randomisés	52	52	100	100
Sexe				
n	52	52	100	100
Hommes	30 (57,7 %)	30 (57,7 %)	51 (51,0 %)	71 (71,0 %)
Femmes	22 (42,3 %)	22 (42,3 %)	49 (49,0 %)	29 (29,0 %)
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 ÉT	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
Fourchette	(26, 70)	(22, 72)	(24,0, 71,0)	(18,0, 80,0)
Poids (kg)				
n	52	52	100	100
Moyenne \pm ÉT	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
Fourchette	(51, 115)	(49, 120)	(46,8, 175,0)	(56,3, 155,5)

	IMPACT		IMPACT 2	
	Placebo	5 mg/kg	Placebo	5 mg/kg
Taille (cm)				
n	48	45	99	100
Moyenne ± ÉT	170,8 ± 9,6	170,4 ± 9,4	169,3 ± 10,0	172,4 ± 9,4
Médiane	172,5	171,0	168,0	174,0
Fourchette	(149, 192)	(153, 190)	(145,0, 203,0)	(137,0, 193,0)

ÉT : écart-type

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées dans une étude (IMPACT 2) multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 200 adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif malgré un traitement par des antirhumatismes modificateurs de la maladie ou par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (≥ 5 articulations enflées et ≥ 5 articulations sensibles); les patients présentaient au moins l'un des sous-types suivants : arthrite touchant les articulations interphalangiennes distales ($n = 49$), arthrite mutilante ($n = 3$), arthrite périphérique asymétrique ($n = 40$), arthrite polyarticulaire ($n = 100$) et spondylite accompagnée d'arthrite périphérique ($n = 8$). Les patients étaient également atteints de psoriasis en plaques avec une lésion cible d'admissibilité ≥ 2 cm de diamètre. Au total, 46 % des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Au cours de la phase à double insu de 24 semaines, les patients recevaient soit 5 mg/kg d'infliximab, soit un placebo, aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 (100 patients dans chaque groupe). À la semaine 16, les patients du groupe placebo qui présentaient une amélioration inférieure à 10 % du nombre d'articulations enflées et d'articulations sensibles par rapport au début de l'étude passaient au traitement d'induction par l'infliximab (permutation précoce). À la semaine 24, tous les patients sous placebo passaient au traitement d'induction par l'infliximab. L'administration du traitement s'est poursuivie pour tous les patients jusqu'à la semaine 46. À la semaine 38, la dose d'infliximab passait à 10 mg/kg (augmentation de la dose) chez les patients qui avaient été affectés par randomisation au groupe infliximab et qui présentaient une amélioration inférieure à 20 % du nombre d'articulations enflées et sensibles réunies, par rapport au début de l'étude.

Les données démographiques des sujets des études IMPACT et IMPACT 2 sont résumées au Tableau 21.

Résultats des études

Réponse clinique

Le traitement par l'infliximab a produit une atténuation des signes et des symptômes, évaluée d'après les critères de l'ACR : 58 % des patients traités par l'infliximab ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14 comparativement à 11 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). La réponse était similaire, que le MTX soit administré en concomitance ou non. Une amélioration a pu être notée dès la semaine 2. À 6 mois, 54 %, 41 % et 27 % des patients sous infliximab avaient obtenu respectivement une réponse ACR20, ACR50 et ACR70, comparativement à 16 %, 4 % et 2 % des patients du groupe placebo. Des réponses similaires ont été observées chez les patients pour chaque sous-type de rhumatisme psoriasique; cependant, peu de patients atteints d'arthrite mutilante et de spondylite accompagnée d'arthrite périphérique participaient à l'étude.

Par rapport au placebo, le traitement par l'infliximab a produit une amélioration des composantes des critères de réponse de l'ACR, ainsi qu'une atténuation de la dactylite et de l'enthésite (Tableau 22). La réponse clinique persistait généralement jusqu'à la semaine 54; on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à un traitement par l'infliximab après permutation.

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

Tableau 20. Composantes de l'ACR20 – Pourcentage de patients atteints de dactylite à au moins une articulation et pourcentage de patients présentant une enthésite au début de l'étude et aux semaines 24 et 54

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

^a Sujets du groupe placebo qui sont passés à l'infiximab à la semaine 24 après permutation

^b $p < 0,001$ pour le pourcentage de variation – par rapport au début de l'étude – de toutes les composantes de l'ACR20 à la semaine 24, $p < 0,05$ pour le pourcentage de patients atteints de dactylite et $p = 0,004$ pour le pourcentage de patients présentant une enthésite à la semaine 24

^c Échelle de 0 à 68

^d Échelle de 0 à 66

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

^f HAQ : questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire*) – Évaluation de 8 paramètres, à savoir la capacité de s'habiller et de faire sa toilette, de se lever, de manger, de marcher, d'avoir une bonne hygiène, de faire des mouvements d'extension, de saisir des objets et de vaquer à ses activités (0 = très facile, 3 = très difficile)

^g Fourchette normale : de 0 à 0,6 mg/dL

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

Une analyse *a posteriori* de la réponse clinique importante (définie comme l'obtention d'une réponse ACR70 à toutes les visites prévues à l'étude pendant une période ininterrompue de

24 semaines) au cours des études IMPACT 2 et IMPACT a révélé que 12,1 % des patients traités par l'infliximab connaissaient une réponse clinique importante à la semaine 54. Vu la brièveté de la prise du placebo (24 semaines ou moins), on a considéré que les patients du groupe placebo avaient une réponse clinique importante s'ils obtenaient une réponse ACR70 lors de la dernière visite sous placebo. Au total, 2 % des patients du groupe placebo ont obtenu une réponse ACR70 à la dernière visite avant de recevoir l'infliximab ($p = 0,006$).

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

Réponse évaluée par radiographie

L'atteinte structurale des pieds et des mains a été évaluée par radiographie d'après la variation de la cote van der Heijde-Sharp (vdH-S) – modifiée par l'ajout des articulations interphalangiennes distales – comparativement à la valeur initiale; cette cote composée permet de déterminer l'atteinte structurale en mesurant le nombre d'érosions osseuses et leur étendue ainsi que le degré de pincement de l'interligne articulaire dans les mains et les pieds. Le Tableau 23 présente un résumé des variations moyennes et médianes de la cote aux semaines 24 et 54. Les différences observées à la semaine 24 quant aux variations moyennes dénotaient une progression nettement plus importante de l'atteinte structurale dans le groupe placebo (moyenne = 0,82 pour la cote totale) que dans le groupe infliximab (moyenne = -0,70 pour la cote totale). La variation médiane par rapport à la cote de départ était de 0,00 dans les deux groupes de traitement. Dans l'ensemble, les différences entre les groupes se sont révélées statistiquement significatives pour la cote totale ($p < 0,001$) ainsi que pour les composantes que sont l'érosion ($p < 0,001$) et le pincement de l'interligne articulaire ($p = 0,013$).

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

Tableau 21. Réponse évaluée par radiographie aux semaines 24 et 54

	Placebo → Infliximab à 5 mg/kg ^a	Infliximab à 5 mg/kg
Sujets randomisés	100	100
Variation entre la valeur de départ et la valeur à la semaine 24		
Cote vdH-S modifiée totale		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,82 ± 2,62	-0,70 ± 2,53
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,50)	(-0,80, 0,00)
Fourchette	(-4,50, 12,68)	(-15,00, 4,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001
Cote de l'érosion		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,51 ± 1,68	-0,56 ± 2,09
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,50)	(-0,51, 0,00)
Fourchette	(-3,00, 9,00)	(-12,00, 3,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001
Cote du pincement de l'interligne articulaire		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,31 ± 1,29	-0,14 ± 0,81
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(0,00, 0,00)
Fourchette	(-2,50, 9,51)	(-4,00, 2,50)
Valeur de <i>p</i>		0,013
Variation entre la valeur de départ et la valeur à la semaine 54		
Cote vdH-S modifiée totale		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,53 ± 2,60	-0,94 ± 3,40
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(-0,50, 0,00)
Fourchette	(-6,13, 12,12)	(-29,00, 3,00)
Valeur de <i>p</i>		0,001
Cote d'érosion		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,42 ± 2,02	-0,61 ± 2,16
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(-0,50, 0,00)
Fourchette	(-3,81, 12,12)	(-18,00, 2,00)
Valeur de <i>p</i>		< 0,001

	Placebo → Infliximab à 5 mg/kg ^a	Infliximab à 5 mg/kg
Sujets randomisés	100	100
Cote du pincement de l'interligne articulaire		
N	100	100
Moyenne ± ÉT	0,11 ± 0,97	-0,33 ± 1,37
Médiane	0,00	0,00
Écart interquartile	(0,00, 0,00)	(0,00, 0,00)
Fourchette	(-3,00, 6,01)	(-11,00, 1,00)
Valeur de <i>p</i>		0,047

^a Sujets sous placebo qui sont passés à l'infliximab à la semaine 24 après permutation

ÉT : écart-type; vdH-S : van der Heijde-Sharp

La progression radiographique était définie comme une variation défavorable de la cote vdH-S modifiée (par rapport à la valeur de départ) supérieure au plus faible changement décelable à la semaine 24. Le paramètre du plus faible changement décelable rend compte des variations dépassant l'erreur de mesure. Une progression radiographique a été observée chez une proportion significativement plus importante de patients dans le groupe placebo (12,0 %) que de patients dans le groupe infliximab (3,0 %; $p = 0,017$). On a également constaté des différences significatives en faveur de l'infliximab entre les groupes de traitement pour ce qui est de la progression radiographique basée sur les cotes d'érosion (12,0 % des patients du groupe placebo vs 2,0 % des patients traités par l'infliximab; $p = 0,006$) et sur le pincement de l'interligne articulaire (11,0 % vs 1,0 %; $p = 0,003$).

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

Dans l'étude IMPACT, toutes les observations radiographiques d'atteinte structurale ont été relevées à la semaine 50 chez des patients pour qui on avait les mêmes clichés des mains et des pieds pris au début de l'étude et à la semaine 50. Bien qu'il n'y ait eu aucune évaluation radiographique à la fin de la période contrôlée par placebo, les données de l'étude IMPACT – c'est-à-dire la variation de la cote vdH-S modifiée totale – n'ont montré aucune progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 50 dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

Capacité physique fonctionnelle

Chez les patients traités par l'infliximab, on a noté une amélioration de la capacité physique fonctionnelle objectivée par la cote HAQ (pourcentage médian d'amélioration de la cote HAQ entre le début de l'étude et les semaines 14 et 24 : 42,9 % pour les patients traités par l'infliximab vs 0,0 % pour les patients du groupe placebo, $p < 0,001$). La cote HAQ médiane au début du traitement était de 1,1 dans chaque groupe. Ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par l'infliximab et des résultats positifs ont été observés chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab après permutation.

Le traitement par l'infliximab induit une réponse cliniquement significative d'après les cotes HAQ. Au cours du volet contrôlé par placebo de l'essai (d'une durée de 24 semaines), 54,0 % des patients traités par l'infliximab ont obtenu une réduction de la cote HAQ $\geq 0,3$ point comparativement à 22 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$).

Cette réponse a persisté jusqu'à la semaine 54. Parmi les patients traités par l'infliximab qui ont obtenu une réduction de la cote HAQ > 0,3 à la semaine 14, 74,1 % ont pu maintenir cette réduction jusqu'à la semaine 54. Plus de 90 % des patients sous infliximab qui avaient obtenu une réduction de la cote HAQ > 0,3 aux semaines 14 et 24 ont pu maintenir cette réponse jusqu'à la semaine 54.

Lors de l'étude IMPACT, réalisée auprès de 104 patients atteints de rhumatisme psoriasique, plus de 84 % des patients traités par l'infliximab qui avaient obtenu une réduction de la cote HAQ \geq 0,3 point au terme de la première année et qui avaient décidé de participer à la période de prolongation de 1 an ont pu maintenir leur réponse jusqu'à la semaine 98.

Chez les patients traités par l'infliximab, on a également noté une amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée à partir des cotes sommaires pour les composantes physique et mentale du SF-36 (variation médiane entre le début de l'étude et la semaine 14 s'élevant respectivement à 8,7 et à 2,1 pour les patients traités par l'infliximab, comparativement à 1,0 et à 0,5 pour les patients du groupe placebo). Les résultats médians relativement à la cote sommaire pour la composante physique au début de l'étude étaient respectivement de 32,5 et de 29,8 chez les patients sous infliximab et chez les patients sous placebo; les résultats médians respectifs de la cote sommaire pour la composante mentale étaient de 47,0 et de 49,7 chez les patients sous infliximab et chez les patients sous placebo. Ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 54 chez les patients traités par l'infliximab et on a également noté des résultats positifs chez les sujets du groupe placebo qui sont passés à l'infliximab après permutation.

Maladie de Crohn évolutive

Tableau 22. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la maladie de Crohn évolutive

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
T16	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à dose unique	Dose unique de 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab ou de placebo administré par voie intraveineuse	108	37,7 ans (de 20 à 65 ans)	55 hommes (51 %) 53 femmes (49 %) 108 Blancs (100 %)
T21 (ACCENT I)	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Traitement d'induction : Infliximab à 5 mg/kg administré par voie intraveineuse à la semaine 0 Traitement d'entretien : Placebo administré aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46 Infliximab à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46	573 sujets randomisés; 580 sujets inscrits	37 ans (de 18 à 76 ans)	239 hommes (42 %) 334 femmes (58 %) 549 Blancs (96 %) 12 Noirs (2 %) 5 Asiatiques (1 %) 7 d'autres races (1 %)

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe et race n (%)
		Infliximab à 5 mg/kg administré aux semaines 2 et 6, puis infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46			
T67 (SONIC)	Étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par un comparateur actif	Groupe I : Perfusions de placebo administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis AZA administrée quotidiennement (2,5 mg/kg) Groupe II : Perfusions d'infliximab (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines et placebo administré quotidiennement Groupe III : Perfusions d'infliximab (5 mg/kg) administrées aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite et AZA administrée quotidiennement (2,5 mg/kg)	Étude principale (sujets admis/ayant terminé l'étude) : 508/318 Groupe I : 170/86 Groupe II : 169/111 Groupe III : 169/121 Phase de prolongation : (sujets admis/ayant terminé l'étude) : Groupe I : 75/67 Groupe II : 97/85 Groupe III : 108/90	Étude principale : 36,3 ans (de 18 à 80 ans) Phase de prolongation : 36,9 ans (de 18 à 80 ans)	Étude principale : 262 hommes (52 %) 246 femmes (48 %) 435 Blancs (92,8 %) 21 Noirs (4,5 %) 2 Asiatiques (0,4 %) 11 d'autres races (2,3 %)

AZA : azathioprine

L'innocuité et l'efficacité de doses uniques et de doses multiples d'infliximab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo, menées auprès d'adultes atteints d'une maladie de Crohn modérément à fortement évolutive (indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI ou *Crohn's Disease Activity Index*] de 220 et de 400). Les sujets qui prenaient des aminosalicylés, des corticostéroïdes et/ou des immunomodulateurs pouvaient participer à ces études. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont également été évaluées dans une étude clinique randomisée, à double insu et contrôlée par un comparateur actif (étude SONIC), menée auprès d'adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave (CDAI \geq 220 et \leq 450), qui n'avaient jamais reçu d'immunomodulateurs. Un résumé de la méthodologie utilisée et des caractéristiques démographiques des sujets de ces trois études est présenté au Tableau 24.

Résultats des études

Lors d'un essai portant sur l'administration de doses uniques chez 108 patients (T16), 16 % des patients sous placebo ont obtenu une réponse clinique (se traduisant par une diminution du CDAI de 70 points) à la semaine 4, comparativement à 81 % des patients sous infliximab à 5 mg/kg ($p < 0,001$). En outre, 4 % des patients sous placebo et 48 % des patients sous infliximab ont présenté une rémission clinique (CDAI $<$ 150) à la semaine 4 (Tableau 25).

Tableau 23. Nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique ou une rémission clinique à la semaine 4 après l'administration d'une seule perfusion intraveineuse

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

^a Valeur obtenue au test exact de Fisher bilatéral

^b Réduction de 70 points du CDAI

^c Réduction du CDAI sous la barre des 150 points

Dans un essai portant sur l'administration de doses multiples (ACCENT I), 580 patients ont reçu une dose de 5 mg/kg d'infliximab à la semaine 0. Les patients qui, selon l'évaluation de l'investigateur, obtenaient une réponse clinique (diminution du CDAI d'au moins 25 % et d'au moins 70 points) à la semaine 2 étaient randomisés en trois groupes pour le traitement d'entretien. Le premier groupe recevait un placebo aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le deuxième recevait 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le troisième recevait 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines. Les deux principaux paramètres d'évaluation étaient la proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30 ainsi que la durée de la réponse (temps écoulé avant la perte de réponse) sur 54 semaines. On pouvait commencer à diminuer la dose de corticostéroïdes après la semaine 6. Les résultats obtenus pour les deux paramètres principaux et les paramètres secondaires clés sont résumés au Tableau 26.

Tableau 24. Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'étude T21 (ACCENT I) sur la maladie de Crohn évolutive – Patients randomisés comme répondeurs

Paramètres	Placebo	Traitement d'entretien par l'infliximab		
		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 %) <i>p</i> = 0,003	50/112 (45 %) <i>p</i> < 0,001	94/225 (42 %) <i>p</i> < 0,001
Temps médian écoulé avant la perte de la réponse ^b sur 54 semaines	19	38 <i>p</i> = 0,002	> 54 <i>p</i> < 0,001	46 <i>p</i> < 0,001
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 30	12	24 <i>p</i> = 0,015	30 <i>p</i> = 0,001	28 <i>p</i> = 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 %) <i>p</i> = 0,008	21/57 (37 %) <i>p</i> = 0,001	39/115 (34 %) <i>p</i> = 0,001

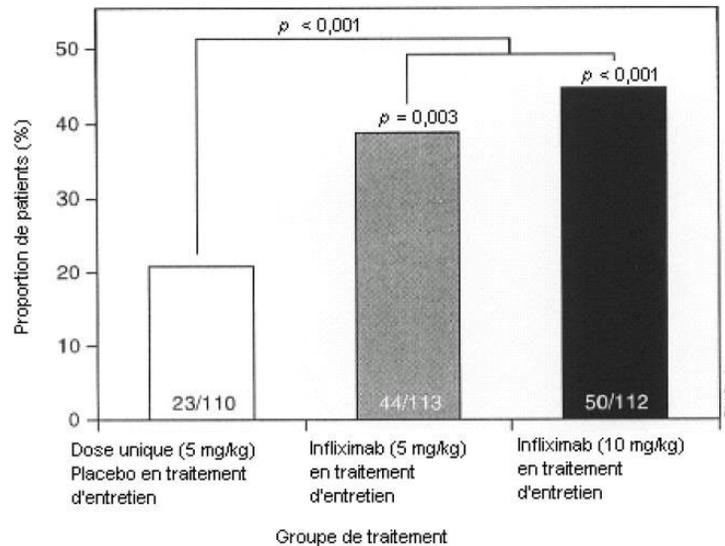
^a Réduction du CDAI sous la barre des 150 points

^b Réduction du CDAI de plus de 25 % et de plus de 70 points

CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*) ; IBDQ : questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)

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

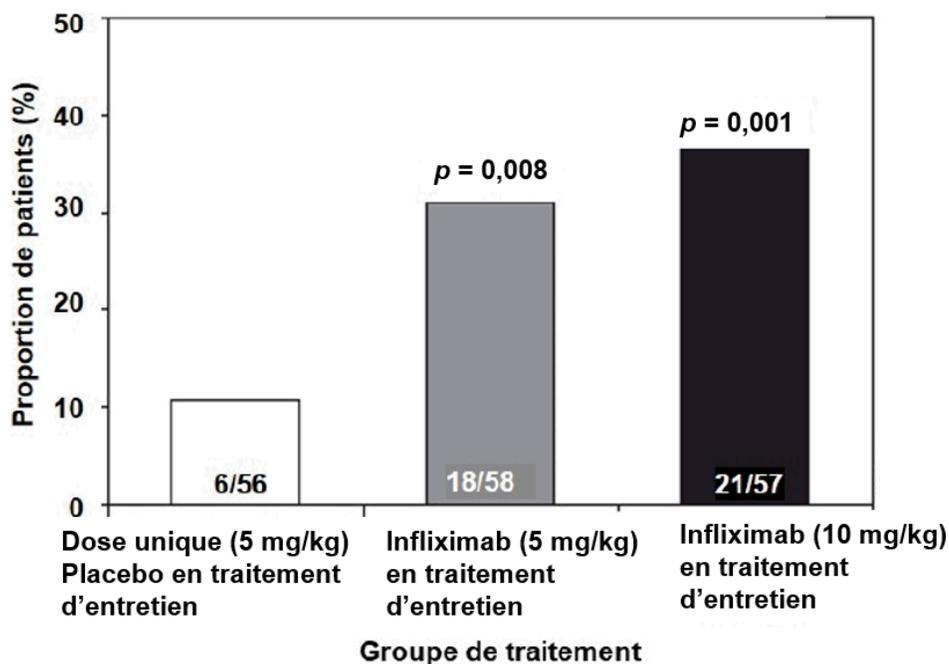
Figure 3. Proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30. Les patients comprenaient tous ceux qui avaient été randomisés comme répondeurs.



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

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

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

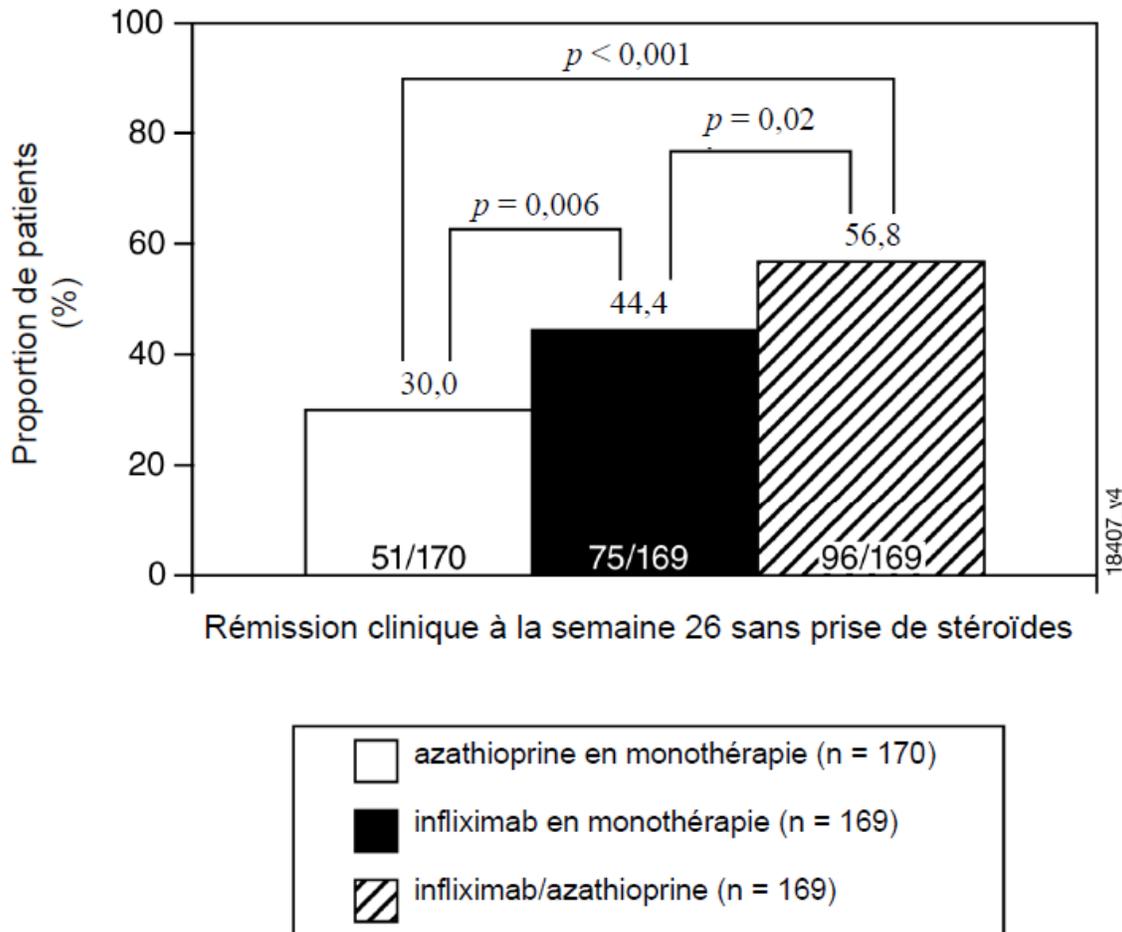


Dans un sous-groupe de patients qui étaient atteints d'ulcérations de la muqueuse au début de l'étude et qui ont participé au volet endoscopique de l'étude, 10 des 32 patients du groupe infliximab en traitement d'entretien ont présenté, à la semaine 10, une cicatrisation de la muqueuse visible à l'endoscopie,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

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

À la semaine 26, une proportion significativement plus importante de patients recevant l'infliximab en traitement d'association ou en monothérapie ont présenté une rémission clinique sans prise de corticostéroïdes, soit le paramètre principal de l'étude (défini par le nombre de patients en rémission clinique [CDAI < 150] qui ne prenaient pas de corticostéroïdes à action générale par voie orale [prednisone ou l'équivalent] depuis au moins 3 semaines et qui ne prenaient pas de budésonide à une dose > 6 mg/jour depuis au moins 3 semaines), et ce, par comparaison aux patients recevant de l'AZA en monothérapie (Figure 5).

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



À la semaine 50, 35 % ($p = 0,028$) des patients du groupe infliximab en monothérapie et 46 % ($p < 0,001$) des patients du groupe infliximab administré en traitement d'association étaient en rémission clinique sans prise de corticostéroïdes, comparativement à 24 % des patients assignés au groupe AZA en monothérapie¹.

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

¹ 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 de p considérée comme étant statistiquement significative a été établie à 0,008 (test bilatéral).

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

Maladie de Crohn avec fistulisation

Tableau 25. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la maladie de Crohn avec fistulisation

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

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo. Ces études, T20 et T26 (ACCENT II), ont été effectuées chez des patients atteints d'une maladie de Crohn avec fistulisation présentant des fistules depuis au moins 3 mois. La prise concomitante de doses stables de corticostéroïdes, d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS), d'antibiotiques, de méthotrexate (MTX), de 6-mercaptopurine (6-MP) et/ou d'azathioprine (AZA) était permise.

Le Tableau 27 résume les caractéristiques démographiques des patients ayant participé à ces études, ainsi que la méthodologie utilisée. Les patients pouvaient être recrutés dans l'étude ACCENT II s'ils présentaient des fistules rectovaginales, de même que des fistules entérocutanées productives (périanales ou abdominales). À la semaine 14 de l'étude ACCENT II, les patients dont les fistules avaient répondu favorablement au traitement (réduction d'au moins 50 % du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude) à la semaine 10 et à la semaine 14 du traitement ont été séparés des patients non répondeurs, puis randomisés en deux groupes pour recevoir soit un placebo, soit une dose d'entretien de 5 mg/kg d'infliximab à la semaine 14, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

Résultats des études

Le Tableau 28 présente les résultats obtenus lors de l'étude T20 pour ce qui est des paramètres d'évaluation principal et secondaire. Ajoutons que le délai médian avant l'apparition d'une réponse clinique et la durée médiane de la réponse enregistrés chez les patients traités par l'infliximab ont été respectivement de 2 et de 12 semaines.

Tableau 26. Résultats de l'étude T20 sur la maladie de Crohn avec fistulisation^a

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

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

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

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

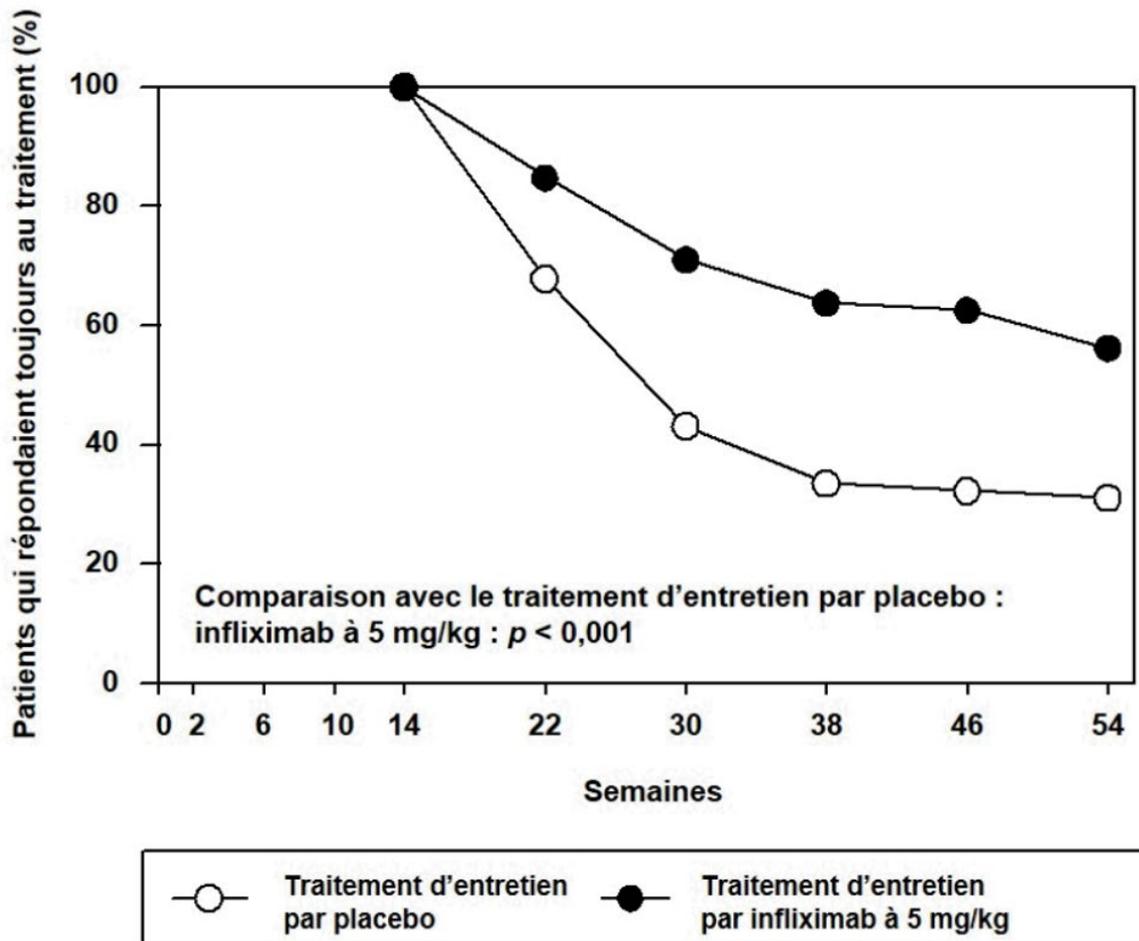


Tableau 27. Nombre de patients randomisés comme répondeurs et dont les fistules ont par la suite cessé de répondre au traitement – classement selon les catégories de perte de réponse

	Traitement d'entretien par le placebo	Traitement d'entretien par l'infliximab
Patients randomisés	99	96
Patients dont les fistules ont cessé de répondre au traitement	61 (62 %)	40 (42 %)
Catégories de perte de réponse		
Réduction de moins de 50 %, sur 4 semaines ou plus, du nombre de fistules productives par rapport au début de l'étude	16 (16 %)	13 (14 %)
Changement de médicament	31 (31 %)	19 (20 %)
Intervention chirurgicale motivée par la maladie de Crohn	0 (0 %)	1 (1 %)
Passage à une dose plus élevée d'infliximab	13 (13 %)	7 (7 %)
Abandon par manque d'efficacité	1 (1 %)	0 (0 %)

Les résultats obtenus pour les paramètres secondaires de l'étude ACCENT II sont présentés au Tableau 30.

Tableau 28. Résultats de l'étude T26 (ACCENT II) sur la maladie de Crohn avec fistulisation^a

Paramètres secondaires	Traitement d'entretien par le placebo	Traitement d'entretien par l'infliximab
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 30	26/98 (27 %)	46/96 (48 %), $p = 0,002$
Nombre de patients dont toutes les fistules s'étaient refermées à la semaine 54	19/98 (19 %)	33/91 (36 %), $p = 0,009$
Durée médiane de la fermeture des fistules	23 semaines	40 semaines, $p < 0,001$
Nombre de patients présentant de nouvelles fistules	19/99 (19 %)	14/96 (15 %), $p = 0,391$
Nombre de patients dont toutes les fistules étaient refermées de la semaine 22 à la semaine 54	16/99 (16 %)	23/96 (24 %), $p = 0,174$
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 30 d'après le CDAI ^b	9/31 (29 %)	17/33 (52 %), $p = 0,067$
Nombre de patients présentant une réponse au traitement à la semaine 54 d'après le CDAI ^b	2/31 (7 %)	12/33 (36 %), $p = 0,004$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 30 d'après le CDAI et qui n'étaient pas en rémission au début de l'étude ^b	11/57 (19 %)	24/57 (42 %), $p = 0,008$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 54 d'après le CDAI et qui n'étaient pas en rémission au début de l'étude ^b	6/57 (11 %)	17/57 (30 %), $p = 0,010$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 30 d'après le CDAI et qui étaient en rémission au début de l'étude ^b	18/40 (45 %)	26/39 (67 %), $p = 0,053$
Nombre de patients présentant une rémission à la semaine 54 d'après le CDAI et qui étaient en rémission au début de l'étude ^b	15/40 (38 %)	21/39 (54 %), $p = 0,145$
Amélioration médiane obtenue au questionnaire IBDQ à la semaine 30 par rapport au début de l'étude ^c	4	14, $p = 0,002$
Amélioration médiane obtenue au questionnaire IBDQ à la semaine 54 par rapport au début de l'étude ^c	5	10, $p = 0,029$
Nombre moyen d'hospitalisations par patient	0,31	0,11, $p = 0,021$
Nombre moyen d'interventions chirurgicales et d'actes médicaux par patient	1,26	0,65, $p = 0,111$

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

^b Une réponse d'après le CDAI est une réduction de cet indice d'au moins 25 % et d'au moins 70 points chez les patients dont l'indice était ≥ 220 au début de l'étude. Une rémission d'après le CDAI correspond à un indice < 150 points. La fourchette du CDAI s'étend de 0 à plus de 750.

^c Les résultats au questionnaire IBDQ peuvent aller de 32 à 224. Dans le cadre de l'étude ACCENT II, aucune valeur minimale n'était fixée pour que l'on juge importante une variation des résultats au questionnaire IBDQ.

CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*); IBDQ : questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)

Dans l'étude ACCENT II, les patients qui ont d'abord bien répondu au traitement, mais qui ont ensuite perdu la réponse fistulaire, pouvaient passer à un traitement par l'infliximab à 5 mg/kg s'ils recevaient le placebo ou à une dose plus élevée d'infliximab (10 mg/kg) s'ils étaient déjà

sous infliximab. Le passage à une dose plus élevée a eu tendance à relancer la cicatrisation des fistules.

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

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

Maladie de Crohn évolutive chez les enfants

Tableau 29. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la maladie de Crohn évolutive chez les enfants

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

traitement
d'entretien des
perfusions
intraveineuses de
5 mg/kg d'infliximab
toutes les
8 semaines ou
toutes les
12 semaines

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées dans une étude de phase II (T23) randomisée, multicentrique et à dose unique menée auprès de 21 enfants âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,0 ans) atteints de la maladie de Crohn évolutive (valeur médiane du PCDAI [*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* ou indice pédiatrique d'activité de la maladie de Crohn] : 43) malgré un traitement par corticostéroïdes ou immunomodulateurs (57 % des sujets recevaient de la 6-MP ou de l'AZA, et 14 % recevaient du MTX; 91 % de l'effectif total recevait des corticostéroïdes au début de l'étude). Sur les 21 enfants recrutés pour l'étude T23, 8 ont participé à la phase de prolongation. L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont également été évaluées dans une étude multicentrique de phase III (REACH) randomisée, ouverte et à doses multiples menée auprès de 112 patients âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive (valeur médiane du PCDAI : 40) et dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante. Dans cette étude, tous les sujets devaient prendre une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX (35 % de l'effectif recevait également des corticostéroïdes au début de l'étude).

Le Tableau 31 résume les caractéristiques démographiques des patients et la méthodologie de l'étude REACH.

Résultats des études

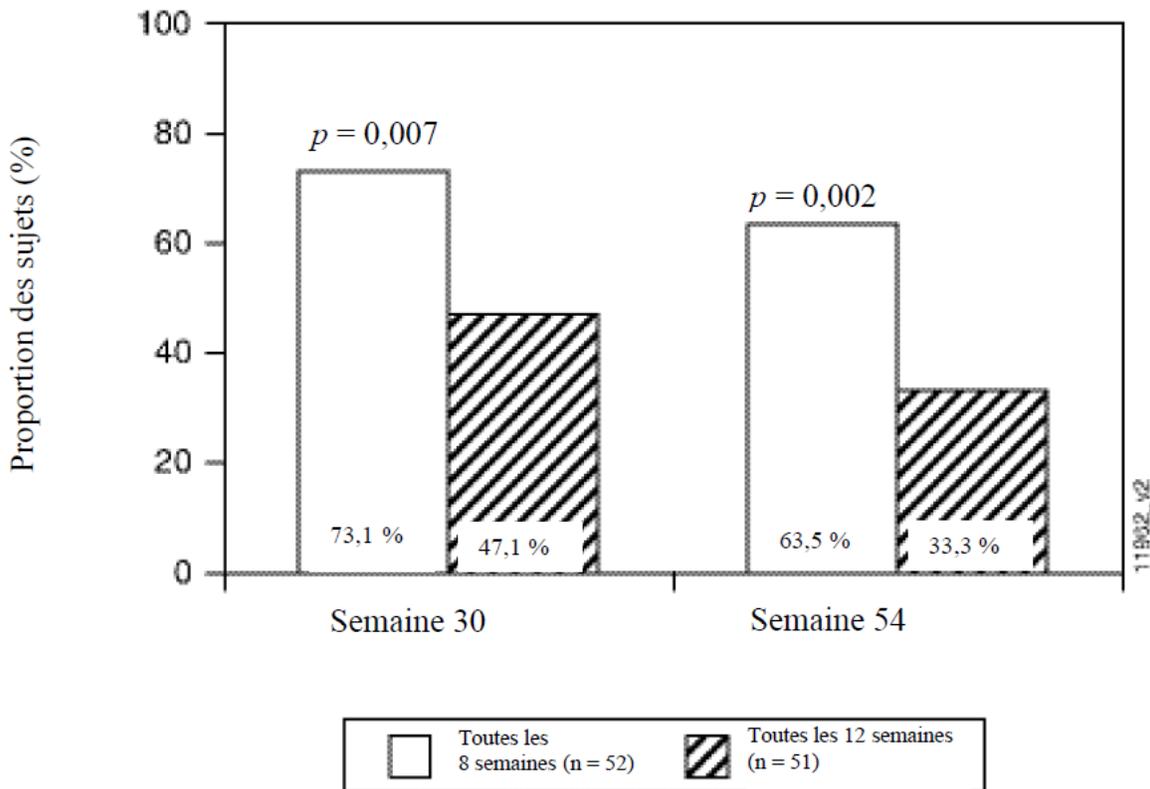
Dans l'étude de phase II (T23) à dose unique menée chez 21 enfants, tous les patients ont obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du CDAI ou d'au moins 10 points du PCDAI) à un moment ou à un autre au cours des 20 semaines qui ont suivi l'administration d'une dose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

Au cours de l'étude de phase III (REACH) à doses multiples, 112 patients ont reçu 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Lorsque l'investigateur estimait qu'il y avait réponse clinique (diminution d'au moins 15 points du PCDAI par rapport à la valeur initiale et PCDAI total \leq 30 points) à la semaine 10 ($n = 103$), les sujets étaient randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par l'infliximab à raison de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines. Si une perte de réponse survenait au cours du traitement d'entretien, il était permis de passer à une dose plus élevée (10 mg/kg) ou de raccourcir l'intervalle entre les doses (8 semaines).

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

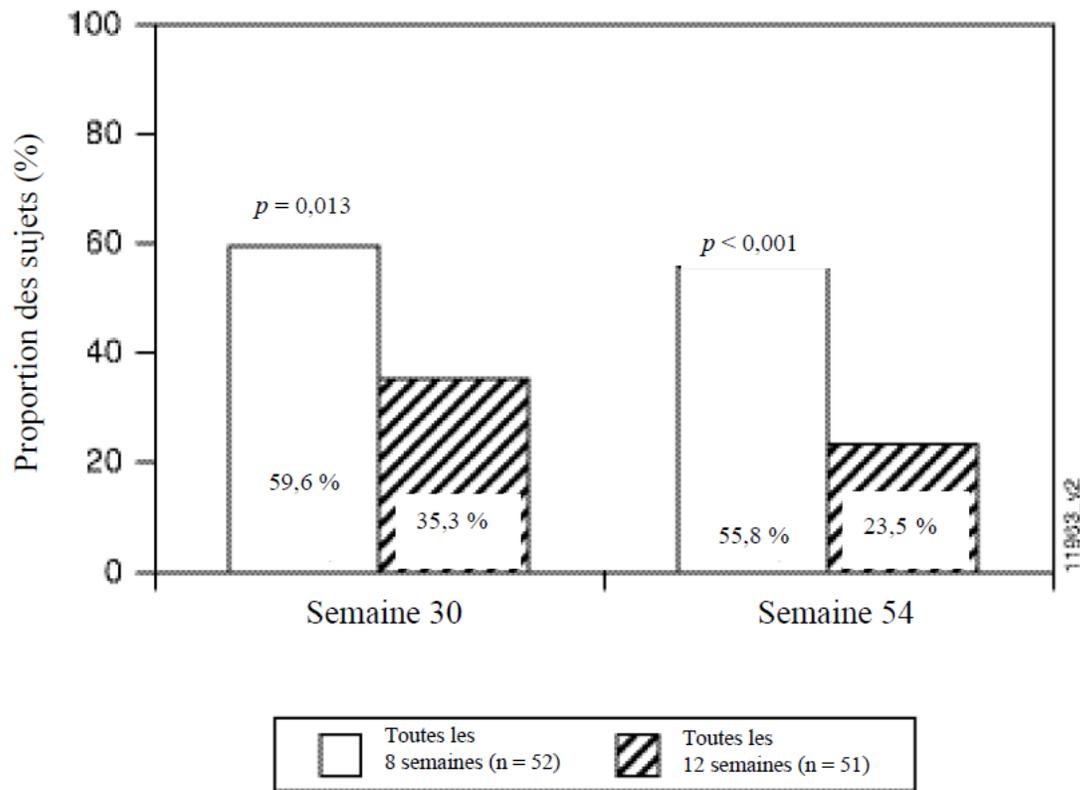
La proportion de patients obtenant une réponse clinique aux semaines 30 et 54 de l'étude REACH a été déterminée pour les deux groupes de traitement d'entretien (Figure 7). À la semaine 30, cette proportion était significativement plus élevée lorsque l'intervalle entre les doses était de 8 semaines (73,1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

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



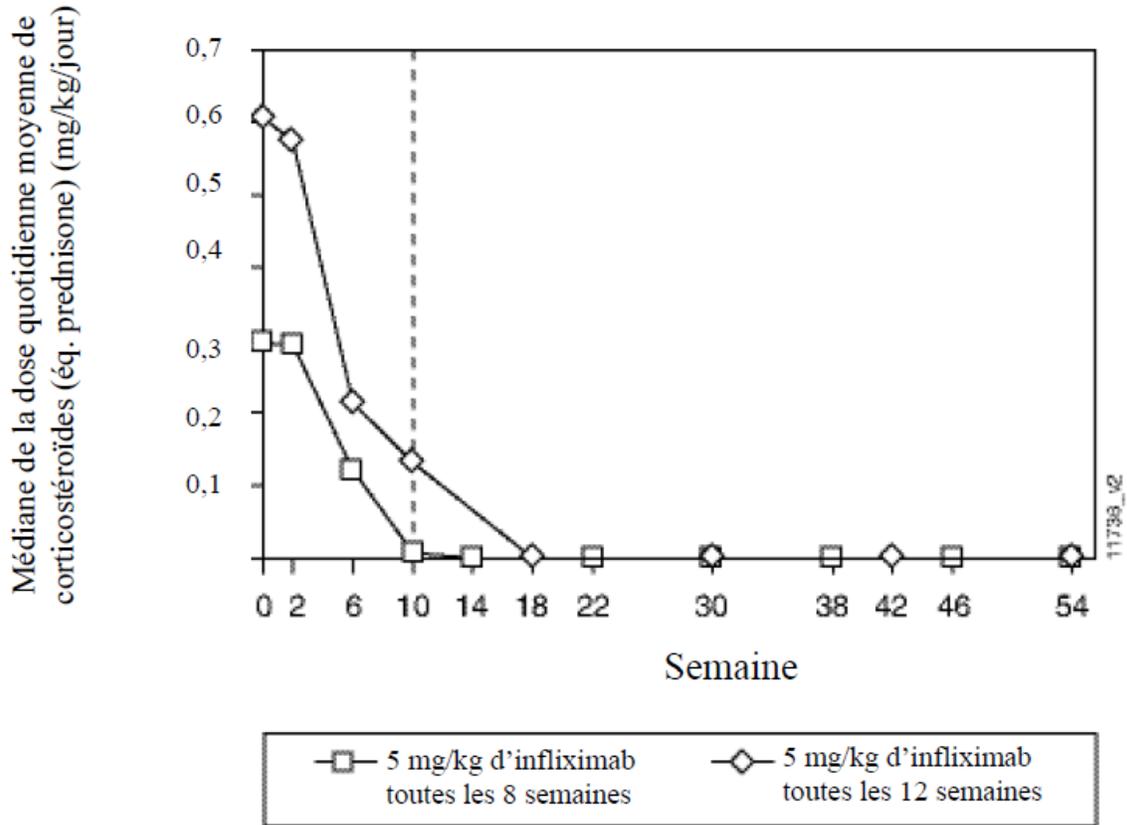
À la semaine 30 de l'étude REACH, la proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée lorsque le traitement d'entretien était administré toutes les 8 semaines (59,6 %, 31/52) que lorsqu'il était administré toutes les 12 semaines (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). À la semaine 54, cette proportion était également significativement plus élevée chez les patients recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines (55,8 %, 29/52) que chez ceux le recevant toutes les 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 toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines



Chez les patients randomisés de l'étude REACH, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes aux semaines 10, 30 et 54 était significativement inférieure à la dose prise au début de l'étude. Au total, 45,8 % (traitement d'entretien toutes les 8 semaines) et 33,3 % (traitement d'entretien toutes les 12 semaines) des patients en rémission à la semaine 30 ont pu mettre fin à leur corticothérapie. Parmi les patients en rémission à la semaine 54, 45,8 % (traitement d'entretien toutes les 8 semaines) et 16,7 % (traitement d'entretien toutes les 12 semaines) des patients ont pu mettre fin à leur corticothérapie. Dans les deux groupes, la dose moyenne de corticostéroïdes avait diminué à un point tel que la moitié des patients avaient pu mettre fin à leur corticothérapie au moment de la première visite prévue durant le traitement d'entretien (à la semaine 14 dans le cas de l'administration toutes les 8 semaines et à la semaine 18 dans le cas de l'administration toutes les 12 semaines [Figure 9]).

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



Le Tableau 32 présente les résultats obtenus pour le paramètre principal et les paramètres secondaires de l'étude REACH.

Tableau 30. Résultats de l'étude T47 (REACH) réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn (tous les sujets randomisés)

Paramètre principal et paramètres secondaires	Infliximab		
	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 ^c ne prenant plus de corticostéroïdes			
Semaine 30	11/24 (45,8 %)	4/12 (33,3 %); $p = 0,473^b$	15/36 (41,7 %)
Semaine 54	11/24 (45,8 %)	2/12 (16,7 %); $p = 0,086^b$	13/36 (36,1 %)
Diminution moyenne de la dose quotidienne de corticostéroïdes (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 de la cote z par rapport à la valeur initiale			
Semaine 30	-	-	0,3; $p < 0,001^d$
Semaine 54	-	-	0,5; $p < 0,001^d$
Nombre de sujets dont la cote z s'est améliorée d'au moins 0,5 ÉT			
Semaine 30	8/23 (34,8 %)	2/15 (13,3 %)	10/38 (26,3 %)
Semaine 54	10/23 (43,5 %)	3/15 (20,0 %)	13/38 (34,2 %)
Nombre de sujets dont la cote z s'est améliorée d'au moins 1,0 ÉT			
Semaine 30	1/23 (4,3 %)	0/15 (0 %)	1/38 (2,6 %)
Semaine 54	3/23 (13,0 %)	1/15 (6,7 %)	4/38 (10,5 %)

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

^b Les valeurs de 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 Définition de la rémission clinique : obtention d'un PCDAI ≤ 10 points.

^d Les valeurs de 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.

ÉT : écart-type

La fréquence d'infections à la semaine 10 et à la semaine 54 s'est révélée plus élevée (en valeur absolue) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines que dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines; toutefois, la fréquence des infections graves était similaire dans les deux groupes.

On a évalué l'incidence de la maladie intestinale sur les patients au moyen du questionnaire IMPACT III (dont la cote peut varier entre 35 et 175 et qui a été expressément conçu et validé pour la maladie intestinale inflammatoire en pédiatrie) dans un sous-groupe de patients nord-américains. On a observé une amélioration significative de la cote IMPACT III, par rapport à la valeur initiale, à la semaine 10 (23,9 pour les sujets randomisés et 22,9 pour les sujets traités, $p < 0,001$) ainsi qu'aux semaines 30 et 54 (21,1 et 24,3, respectivement, pour tous les sujets randomisés; $p < 0,001$ pour tous les points d'évaluation) chez les patients traités par l'infliximab.

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

Psoriasis en plaques

Tableau 31. Résumé des données démographiques au début de l'étude; sujets randomisés des études EXPRESS et EXPRESS II

	EXPRESS	EXPRESS II
Sujets randomisés	378	835
Sexe		
N	378	835
Hommes	268 (70,9 %)	554 (66,3 %)
Femmes	110 (29,1 %)	281 (33,7 %)
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 ± ÉT	42,8 ± 11,9	44,0 ± 12,7
Médiane	42,0	44,0
Écart interquartile	(34,0-51,0)	(34,0-53,0)
Fourchette	(19,0-76,0)	(18,0-80,0)
Poids (kg)		
N	375	835
Moyenne ± ÉT	86,6 ± 19,8	91,9 ± 22,8
Médiane	86,0	88,9
Écart interquartile	(73,2-96,5)	(76,0-104,0)
Fourchette	(43,0-162,3)	(44,3-184,2)
Taille (cm)		
N	377	835
Moyenne ± ÉT	172,6 ± 10,0	171,8 ± 9,8
Médiane	173,0	172,0
Écart interquartile	(166,0-180,0)	(165,0-179,0)
Fourchette	(145,0-194,0)	(137,0-200,0)

ÉT : écart-type

L'efficacité et l'innocuité de l'infliximab ont été évaluées dans deux études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo menées auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques chronique et stable; les patients avaient des lésions psoriasiques sur ≥ 10 % de leur surface corporelle, présentaient un score PASI minimal de 12 et étaient candidats à un traitement antipsoriasique à action générale ou à la photothérapie. Les patients atteints de psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique étaient exclus de l'étude. Le recours à tout autre

traitement antipsoriasique était interdit durant l'étude, à l'exception de corticostéroïdes topiques de faible puissance appliqués sur le visage et dans la région inguinale après la semaine 10. Les données démographiques des effectifs des deux études sont résumées au Tableau 33.

L'étude EXPRESS portait sur 378 patients qui recevaient un placebo ou l'infliximab à la 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, les patients du groupe placebo passaient au traitement d'induction par l'infliximab (doses de 5 mg/kg), puis recevaient le traitement d'entretien par l'infliximab toutes les 8 semaines (groupe placebo/infliximab) jusqu'à la semaine 46. Les patients initialement affectés au groupe infliximab ont continué à recevoir des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

L'étude EXPRESS II portait sur 835 patients qui recevaient un placebo ou l'infliximab à la dose de 3 ou de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 (traitement d'induction). À la semaine 14 et pour chaque dose, les patients des deux groupes infliximab ont été randomisés pour recevoir soit un traitement d'entretien périodique (toutes les 8 semaines), soit un traitement d'entretien au besoin (PRN) jusqu'à la semaine 46. À la semaine 16, les patients du groupe placebo passaient à un traitement d'induction par l'infliximab (doses de 5 mg/kg), puis recevaient le traitement d'entretien par l'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

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

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

L'étude EXPRESS II a permis d'évaluer la proportion de patients dont les lésions étaient « résorbées » ou « nettement atténuées » d'après les critères de la rPGA (*Relative Physician's Global Assessment*) et la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 90 % de leur score PASI par rapport à la valeur initiale. La rPGA est une échelle en 6 points, allant de 6 (pires lésions) à 1 (lésions résorbées); les cotes sont attribuées en fonction de la situation de départ. On a attribué une cote à l'ensemble des lésions en tenant compte de la surface corporelle couverte ainsi que de l'induration, de la desquamation et de l'érythème évalués globalement. On a estimé qu'il y avait réussite du traitement en présence de lésions résorbées ou nettement atténuées, c'est-à-dire qu'on observait une pigmentation résiduelle (anneau de Woronoff pouvant être visible), voire une amélioration marquée (texture quasi normale de la peau avec présence possible d'un certain degré d'érythème).

Les patients de tous les groupes de traitement et des deux études avaient un score PASI initial médian variant de 17 à 22. Dans l'étude EXPRESS, le classement des patients en fonction des critères de la sPGA était le suivant : lésions modérées chez 52 %, 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 générale s'établissait à 71 % dans l'étude EXPRESS et à 55 % dans l'étude EXPRESS II; 65 à 71 % des sujets de l'étude EXPRESS et 50 à 55 % des sujets de l'étude EXPRESS II avaient subi une irradiation aux rayons UVB.

Résultats des études

À la semaine 10 des deux études, la réponse PASI 75 a été obtenue par plus de patients sous infliximab à 3 mg/kg ou à 5 mg/kg que de patients sous placebo (Tableau 34 et Tableau 35). À la semaine 6 de l'étude EXPRESS II, 78 % et 48 % des patients traités par 3 mg/kg d'infliximab ont obtenu respectivement une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75; si l'on regroupe les résultats des deux études, 88 à 90 % et 56 à 62 % des patients traités par 5 mg/kg d'infliximab ont obtenu respectivement une réponse PASI 50 et une réponse PASI 75. 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 par l'infliximab, les lésions ont pu être qualifiées de minimales ou de résorbées (selon les critères de la sPGA) ou de nettement atténuées ou résorbées (selon les critères de la rPGA), comparativement aux résultats obtenus avec le placebo. À la semaine 10 des deux études, une amélioration significative par rapport aux valeurs initiales de l'indice dermatologique de la qualité de vie (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]) et des résultats obtenus au questionnaire sur l'état de santé général SF-36 a été observée chez les patients traités par l'infliximab, comparativement aux patients du groupe placebo.

Tableau 32. Réponse PASI et selon les critères de la sPGA aux semaines 10, 24 et 50 (EXPRESS)

	Placebo (n = 77)	Infliximab à 5 mg/kg (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 %)
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 %)
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

S.O. : sans objet (il n'existe aucune donnée pour le groupe placebo, vu la permutation au traitement par l'infliximab avant la semaine 50); PASI : indice d'étendue et de gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*); sPGA : *Static Physician's Global Assessment*

Tableau 33. Réponse PASI et selon les critères de la rPGA à la semaine 10 (EXPRESS II)

	Placebo (n = 208)	Infliximab à 3 mg/kg (n = 313)	Infliximab à 5 mg/kg (n = 314)
Semaine 10			
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 %)
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

PASI : indice d'étendue et de gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*); rPGA : *Relative Physician's Global Assessment*

Aux semaines 24 et 50 de l'étude EXPRESS, une réponse PASI 75 a été obtenue respectivement par 82 % et 61 % des patients. À la semaine 50, 45 % des patients ont obtenu une réponse PASI 90. Chez les patients 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 répondants ont obtenu une réponse PASI 75 et 50 %, une réponse PASI 90.

Dans l'étude EXPRESS, l'indice de gravité du psoriasis unguéal (*Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]) a permis d'évaluer 4 composantes de l'atteinte de la matrice de l'ongle et 4 composantes de l'atteinte du lit de l'ongle selon une échelle allant de 0 à 8, la gravité de l'atteinte augmentant avec le chiffre. Le score NAPSI médian initial était de 4. L'amélioration maximale chez les patients traités par infliximab 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 score NAPSI avait persisté dans le groupe traité par l'infliximab.

Dans l'étude EXPRESS II, parmi les 4 schémas thérapeutiques d'entretien évalués, la réponse la plus durable s'est manifestée dans le groupe ayant reçu 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines. Aux semaines 26 et 50, une réponse PASI 75 a été obtenue respectivement par 78 % et 55 % des patients et une réponse PASI 90, respectivement par 56 % et 34 % des patients. Parmi les patients qui recevaient 5 mg/kg d'infliximab 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 respectivement de 60 % et de 40 %.

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

Les données des études EXPRESS et EXPRESS II ont fait l'objet d'une analyse *a posteriori* visant à déterminer le nombre de patients ayant obtenu une réponse clinique importante, définie comme le maintien d'une amélioration ≥ 90 % du score PASI lors de visites consécutives pendant au moins 24 semaines. Respectivement 36 % et 31 % des sujets des études EXPRESS et EXPRESS II ayant reçu 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines comme traitement d'entretien ont obtenu une réponse clinique importante.

Dans l'étude EXPRESS II, la réponse à la répétition du traitement a été évaluée chez les patients qui avaient été randomisés comme répondeurs à la semaine 14, assignés aux groupes PRN et qui avaient perdu leur réponse après 12 à 40 semaines sans traitement. La réponse a été réactivée chez environ 67 % des patients du groupe 3 mg/kg d'infliximab PRN et chez environ 84 % des patients du groupe 5 mg/kg d'infliximab PRN.

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

Colite ulcéreuse

Tableau 34. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la colite ulcéreuse

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge médian (fourchette)	Sexe et race n (%)
T37 (ACT 1)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Perfusions IV d'infliximab (5 mg/kg ou 10 mg/kg) ou d'un placebo aux semaines 0, 2 et 6 suivies de perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46	364	41,9 ans (de 18,0 à 81,0)	222 hommes (61,0 %) 142 femmes (39,0 %) 340 Blancs (93,4 %) 6 Noirs (1,6 %) 4 Asiatiques (1,1 %) 14 Autres (3,8 %)
T46 (ACT 2)	Étude randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles réalisée chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive malgré un traitement standard en cours ou antérieur	Perfusions IV d'infliximab (5 mg/kg ou 10 mg/kg) ou d'un placebo aux semaines 0, 2 et 6 suivies de perfusions supplémentaires toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22	364	40,0 ans (de 18,0 à 82,0)	215 hommes (59,1 %) 149 femmes (40,9 %) 344 Blancs (94,5 %) 8 Noirs (2,2 %) 5 Asiatiques (1,4 %) 7 Autres (1,9 %)

L'efficacité et l'innocuité de l'infliximab ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo. Les patients étaient des adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique ≥ 2) ayant une réponse non satisfaisante aux traitements standard. La prise concomitante par voie orale de doses stables d'aminosalicylés, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs était permise. Dans les deux études, les patients étaient randomisés à la semaine 0 pour recevoir soit un placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab, soit 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46 dans l'étude ACT 1 et jusqu'à la semaine 22 dans l'étude ACT 2. La réduction graduelle de la dose de corticostéroïde était permise après la semaine 8. Le Tableau 36 résume la méthodologie utilisée pour chacune des études ainsi que les caractéristiques démographiques des patients.

Au cours de la première étude (ACT 1), on a procédé à la randomisation de 364 patients qui prenaient de la 6-mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA) ou des corticostéroïdes par voie orale, ou encore qui étaient réfractaires à ces agents ou qui ne les toléraient pas. Dans la

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

Dans les deux études, la réponse clinique et la rémission clinique étaient définies en fonction du score Mayo, lui-même composé de quatre sous-scores : fréquence des selles, rectorragie, résultats endoscopiques et évaluation globale du médecin. Chaque sous-score est mesuré selon une échelle de 0 à 3, où « 0 » dénote une situation normale, et « 3 », une activité intense. Le score Mayo représente la somme de ces quatre sous-scores. On entendait donc par « réponse clinique » une diminution du score Mayo d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en plus d'une diminution d'au moins 1 point du sous-score de rectorragie (ou encore d'un sous-score de rectorragie évalué à 0 ou 1), et ce, par rapport aux valeurs initiales.

Quant à la rémission clinique, elle se définissait comme un score Mayo \leq 2 points, aucun des sous-scores ne devant dépasser 1.

Réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation de la muqueuse

Au cours des études ACT 1 et ACT 2, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de sujets présentant une réponse clinique à la semaine 8 (le paramètre d'évaluation principal) dans les groupes traités par l'infliximab, par comparaison au placebo (Figure 10). Le Tableau 37 et le Tableau 38 présentent le paramètre principal et les paramètres secondaires des études ACT 1 et ACT 2, respectivement.

Tableau 35. Résultats sur l'efficacité de l'étude T37 (ACT 1) – Colite ulcéreuse

Patients randomisés Paramètres	Placebo n = 121	Infliximab	
		5 mg/kg n = 121	10 mg/kg n = 122
Paramètre principal			
Réponse clinique à la semaine 8, n (%)	45 (37,2 %)	84 (69,4 %) <i>p</i> < 0,001	75 (61,5 %) <i>p</i> < 0,001
Paramètres secondaires			
Réponse clinique à la semaine 30, n (%)	36 (29,8 %)	63 (52,1 %) <i>p</i> < 0,001	62 (50,8 %) <i>p</i> = 0,002
Réponse clinique à la semaine 54, n (%)	24 (19,8 %)	55 (45,5 %) <i>p</i> < 0,001	54 (44,3 %) <i>p</i> < 0,001
Rémission clinique à la semaine 8, n (%)	18 (14,9 %)	47 (38,8 %) <i>p</i> < 0,001	39 (32,0 %) <i>p</i> = 0,002
Rémission clinique à la semaine 30, n (%)	19 (15,7 %)	41 (33,9 %) <i>p</i> = 0,001	45 (36,9 %) <i>p</i> < 0,001
Rémission clinique à la semaine 54, n (%)	20 (16,5 %)	42 (34,7 %) <i>p</i> = 0,001	42 (34,4 %) <i>p</i> = 0,001
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8, n (%)	41 (33,9 %)	75 (62,0 %) <i>p</i> < 0,001	72 (59,0 %) <i>p</i> < 0,001
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 30, n (%)	30 (24,8 %)	61 (50,4 %) <i>p</i> < 0,001	60 (49,2 %) <i>p</i> < 0,001
Cicatrisation de la muqueuse à la semaine 54, n (%)	22 (18,2 %)	55 (45,5 %) <i>p</i> < 0,001	57 (46,7 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude, en rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 30	8 (10,1 %)	17 (24,3 %) <i>p</i> = 0,030	14 (19,2 %) <i>p</i> = 0,125
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude, en rémission clinique et sans corticothérapie à la semaine 54	7 (8,9 %)	18 (25,7 %) <i>p</i> = 0,006	12 (16,4 %) <i>p</i> = 0,149
Sujets ayant obtenu une réponse soutenue jusqu'à la semaine 54 (réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54)	17 (14,0 %)	47 (38,8 %) <i>p</i> < 0,001	45 (36,9 %) <i>p</i> < 0,001
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	8 (6,6 %)	24 (19,8 %) <i>p</i> = 0,002	25 (20,5 %) <i>p</i> = 0,002
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 8	16	39 <i>p</i> < 0,001	33 <i>p</i> = 0,001
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 30	0	27 <i>p</i> = 0,002	31 <i>p</i> = 0,004
Variation médiane de la cote IBDQ entre le début de l'étude et la semaine 54	0	26 <i>p</i> < 0,001	19 <i>p</i> < 0,001

IBDQ : questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)

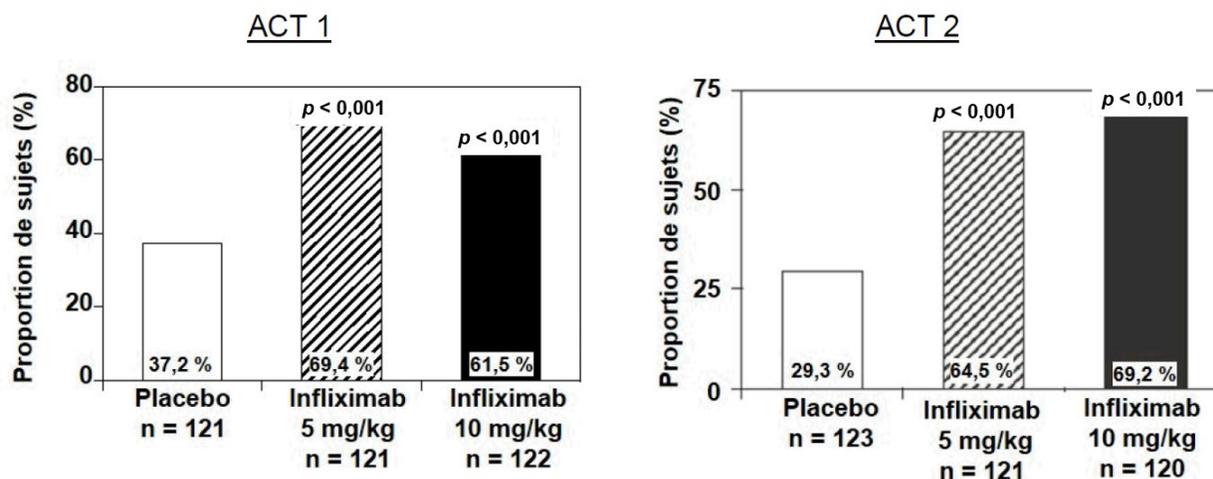
Tableau 36. Résultats sur l'efficacité de l'étude T46 (ACT 2) – Colite ulcéreuse

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

IBDQ : questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)

Dans les deux études, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de patients qui présentaient une réponse clinique, une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse dans les deux groupes traités par l'infliximab que dans les groupes placebo (Tableau 39). 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, on a observé une réponse soutenue et une rémission soutenue chez une proportion plus importante de patients (le double environ) des deux groupes traités par l'infliximab, comparativement aux groupes placebo.

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



Lors des études ACT 1 et ACT 2, on a noté que les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'infliximab produisaient une réponse clinique à la semaine 30 chez une proportion significativement plus élevée de patients que dans les groupes placebo (Tableau 39). De plus, la proportion de patients ayant présenté une réponse soutenue (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8 et 30) était environ deux fois plus élevée dans les groupes traités par l'infliximab que dans les groupes placebo.

Lors de l'étude ACT 1, la proportion de patients obtenant une réponse clinique et la proportion de patients présentant une réponse soutenue à la semaine 54 (c.-à-d. une réponse clinique aux semaines 8, 30 et 54) étaient significativement plus importantes dans les groupes de patients traités par l'infliximab que dans les groupes placebo (Tableau 39).

Tableau 37. Proportion de sujets ayant présenté une réponse clinique et une réponse soutenue

	ACT 1			ACT 2		
	Placebo	Infliximab		Placebo	Infliximab	
		5 mg/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets randomisés	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 de <i>p</i>		< 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 de <i>p</i>		< 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)	23,1 %	48,8 %	45,9 %	15,4 %	41,3 %	53,3 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets présentant une réponse clinique à la semaine 54	19,8 %	45,5 %	44,3 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			
Sujets 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 de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001			

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

Dans les études ACT 1 et ACT 2, la réponse au traitement par l'infliximab s'est révélée régulièrement supérieure à celle des groupes placebo, comme en témoignent tous les sous-scores Mayo aux semaines 8, 30 et 54 (étude ACT 1 seulement) (Tableau 40).

Tableau 38. Proportion de sujets des études ACT 1 et ACT 2 dont les sous-scores Mayo dénotaient une absence d'activité de la maladie ou une faible activité

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

Aux semaines 8 et 30 des études ACT 1 et ACT 2, une proportion significativement plus élevée de sujets en rémission clinique a été observée dans les groupes infliximab que dans les groupes placebo ($p \leq 0,003$ pour tous les éléments comparés) (Tableau 41). La rémission a été soutenue (c'est-à-dire qu'une rémission clinique a été constatée aux semaines 8 et 30) chez plus de sujets traités par l'infliximab que de sujets du groupe placebo. Parmi les sujets sous corticothérapie au début de l'étude, ceux qui avaient reçu l'infliximab durant l'une ou l'autre des études étaient proportionnellement et significativement plus nombreux à obtenir une rémission clinique à la semaine 30 et à pouvoir abandonner la corticothérapie que les sujets du groupe placebo (22,3 % contre 7,2 %, respectivement).

Dans l'étude ACT 1, la proportion de sujets en rémission clinique à la semaine 54 et la proportion de sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (c.-à-d. les patients qui étaient en rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54) se sont révélées significativement plus importantes chez les sujets sous infliximab que chez ceux du groupe placebo. Environ deux fois plus de sujets du groupe infliximab présentaient une rémission clinique à la semaine 54 et ont pu cesser la corticothérapie, comparativement aux sujets du groupe placebo (Tableau 41).

Tableau 39. Proportion de sujets en rémission clinique, en rémission soutenue, ainsi qu'en rémission clinique et ayant pu abandonner la corticothérapie

	ACT 1			ACT 2		
	Placebo	Infliximab		Placebo	Infliximab	
		5 mg/kg	10 mg/kg		5 mg/kg	10 mg/kg
Sujets randomisés	121	121	122	123	121	120
Sujets en rémission clinique à la semaine 8	14,9 %	38,8 %	32,0 %	5,7 %	33,9 %	27,5 %
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 30	15,7 %	33,9 %	36,9 %	10,6 %	25,6 %	35,8 %
Valeur de <i>p</i>		0,001	< 0,001		0,003	< 0,001
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 30 (rémission clinique aux semaines 8 et 30)	8,3 %	23,1 %	26,2 %	2,4 %	14,9 %	22,5 %
Valeur de <i>p</i>		0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54	16,5 %	34,7 %	34,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,001	0,001			
Sujets en rémission soutenue jusqu'à la semaine 54 (rémission clinique aux semaines 8, 30 et 54)	6,6 %	19,8 %	20,5 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,002	0,002			
Sujets sous corticothérapie au début de l'étude	79	70	73	60	60	66
Sujets en rémission clinique à la semaine 30 et ayant pu arrêter la corticothérapie	10,1 %	24,3 %	19,2 %	3,3 %	18,3 %	27,3 %
Valeur de <i>p</i>		0,030	0,125		0,010	< 0,001
Sujets en rémission clinique à la semaine 54 et ayant pu arrêter la corticothérapie	8,9 %	25,7 %	16,4 %	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur de <i>p</i>		0,006	0,149	S.O.	S.O.	S.O.

On parlait de cicatrisation de la muqueuse à l'obtention d'un sous-score endoscopique (composante du score Mayo) de 0 ou 1. Aux semaines 8, 30 et 54 de l'étude ACT 1 et aux semaines 8 et 30 de l'étude ACT 2, on a noté un pourcentage significativement plus élevé de cas de cicatrisation de la muqueuse dans les groupes ayant reçu les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg que dans les groupes placebo (Tableau 42). Par ailleurs, dans les deux études, le nombre de cas de cicatrisation était comparable entre les deux groupes d'infliximab, indépendamment de la dose administrée.

Tableau 40. Proportion de sujets dont la muqueuse avait cicatrisé

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

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

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

Les scores totaux médians obtenus au début de l'étude pour le questionnaire IBDQ étaient comparables dans tous les groupes étudiés. Aux semaines 8 et 30 des études ACT 1 et ACT 2 et à la semaine 54 de l'étude ACT 1, on notait dans les groupes infliximab combinés une amélioration médiane plus marquée par rapport au début de l'étude que dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour tous les éléments comparés) (Tableau 43). Des améliorations similaires ont également été observées pour les 4 composantes du score IBDQ (intestinale, émotionnelle, physique et sociale) ($p \leq 0,015$ pour tous les éléments de comparaison des groupes infliximab combinés et du groupe placebo). Tant à la semaine 8 qu'à la semaine 30 des études ACT 1 et ACT 2, de même qu'à la semaine 54 de l'étude ACT 1, l'amélioration des cotes sommaires pour les composantes physique et mentale du SF-36 était plus marquée chez les sujets des groupes infliximab combinés que dans le groupe placebo ($p \leq 0,044$ pour tous les éléments de comparaison) (Tableau 43).

Tableau 41. Résumé [moyenne (médiane)] des valeurs initiales et des variations du score IBDQ total et des cotes sommaires pour les composantes physique et mentale du SF-36

	Étude ACT 1		Étude ACT 2	
	Placebo	Infliximab*, valeur de p	Placebo	Infliximab*, valeur de p
Sujets randomisés	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				
Cote sommaire pour la composante physique				
Début de l'étude	36,5 (35,9)	38,0 (37,8)	39,0 (39,1)	39,5 (39,5)
Variation à la semaine 8	4,5 (1,4)	6,2 (5,0), 0,042	2,9 (0,0)	6,5 (5,2), < 0,001
Variation à la semaine 30	3,4 (0,0)	5,7 (2,6), 0,044	2,6 (0,0)	5,3 (4,6), 0,007
Variation à la semaine 54	2,7 (0,0)	6,0 (2,5), 0,002	S.O.	S.O.
Cote sommaire pour la composante mentale				
Début de l'étude	39,5 (38,8)	41,2 (42,7)	39,3 (39,0)	40,3 (42,3)
Variation à la semaine 8	3,1 (0,0)	6,1 (3,6), 0,020	3,0 (0,0)	6,2 (3,2), 0,003
Variation à la semaine 30	3,1 (0,0)	5,9 (1,8), 0,012	4,4 (0,0)	6,5 (3,5), 0,021
Variation à la semaine 54	1,3 (0,0)	5,1 (0,0), 0,001	S.O.	S.O.

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

IBDQ : questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*); SF-36 : questionnaire abrégé sur l'état de santé

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

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

Après les 54 semaines de traitement de l'étude ACT 1 ou les 30 semaines de l'étude ACT 2, les patients chez qui, de l'avis de l'investigateur, la poursuite du traitement avec le médicament à l'étude serait bénéfique, pouvaient être admis à une phase de prolongation de l'étude pour une durée pouvant atteindre 3 ans. Les patients qui recevaient le médicament à l'étude dans le

cadre des études ACT 1 et ACT 2 étaient encouragés à participer à une phase de suivi observationnelle à long terme sur l'innocuité du médicament, après avoir fini ou abandonné l'étude sur la colite ulcéreuse ou sa phase de prolongation. Par ailleurs, les patients des études ACT 1 et ACT 2 qui n'étaient pas allés au bout de la période de suivi de 54 semaines après la première perfusion et qui n'avaient pas participé à la phase de suivi à long terme sur l'innocuité ont été encouragés à participer à une sous-étude de chacune des études ACT afin de permettre de recueillir de façon rétrospective des données ciblées sur les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la colite ulcéreuse, y compris la colectomie.

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

Colite ulcéreuse chez les enfants

Tableau 42. Caractéristiques démographiques des patients et méthodologie de l'étude pédiatrique sur la colite ulcéreuse

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge médian (fourchette)	Sexe et race n (%)
T72	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte et à groupes parallèles	Perfusions intraveineuses d'infliximab 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 randomisés pour recevoir un traitement d'entretien au moyen de perfusions intraveineuses d'infliximab à 5 mg/kg administrées soit toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46, soit toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 42.	60 6 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 (de 6,0 à 17,0 ans)	Garçons : 28 (46,7) Filles : 32 (53,3) Race Blancs : 49 (81,7) Noirs : 5 (8,3) Asiatiques : 3 (5,0) Autres : 3 (5,0)

L'innocuité et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées dans une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte et à groupes parallèles, regroupant 60 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (âge médian de 14,5 ans) atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12; sous-score endoscopique ≥ 2) et dont la réponse aux traitements standard était insuffisante (étude Peds UC). Au début de l'étude, 53 % des patients prenaient des immunomodulateurs (6-MP/AZA/MTX), 53 % prenaient

des aminosalicylés et 62 %, des corticostéroïdes. L'arrêt du traitement par des immunomodulateurs et la réduction de la dose de corticostéroïdes étaient permis après la semaine 0.

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

Un résumé des caractéristiques démographiques des patients et de la méthodologie de l'étude pédiatrique sur la colite ulcéreuse est présenté au Tableau 44.

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

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

Résultats de l'étude

Réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation de la muqueuse

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

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

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

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

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

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë et toxicité par administration de doses multiples

Comme le chimpanzé est la seule espèce affichant une réactivité croisée s'apparentant à celle des êtres humains, les études sur l'innocuité effectuées chez cet animal fournissent les données les plus pertinentes concernant l'innocuité de l'administration d'infliximab à des êtres humains. Bien que l'infliximab n'inhibe pas le TNF α chez le rat, on a réalisé des études de toxicité portant sur une dose unique et sur des doses répétées administrées pendant une semaine uniquement pour évaluer les effets potentiels non spécifiques du médicament.

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

Plusieurs études portant sur l'innocuité de l'infliximab ont été réalisées chez des chimpanzés. Les résultats de ces études ont montré que l'infliximab était bien toléré à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour administrées pendant au moins 3 jours consécutifs et à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour administrées pendant au moins 5 jours. Durant ces études chez le chimpanzé, on n'a noté aucun signe de toxicité liée à l'infliximab, y compris des effets hépatiques ou hématologiques anormaux comme ceux que l'on a observés chez le rat. Lors de ces études, on a démontré que des doses uniques d'infliximab pouvant atteindre 30 mg/kg, soit 6 fois la dose unique proposée chez les êtres humains (5 mg/kg), pouvaient être administrées sans entraîner de signes manifestes de toxicité. En outre, l'infliximab a été administré à des chimpanzés à des doses uniques pouvant atteindre 30 mg/kg, jusqu'à concurrence d'une dose totale de 90 mg/kg (dose de 30 mg/kg \times 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 \times 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 \times 5) à des intervalles de 8 semaines.

Comme le chimpanzé est la seule espèce qui affiche une réactivité croisée à l'égard de l'infliximab, une étude de toxicité de six mois a été réalisée chez des souris à l'aide de

l'anticorps monoclonal anti-TNF α murin (cV1q), un analogue murin de l'anti-TNF α d'origine humaine. Au total, 120 souris ont reçu hebdomadairement soit l'excipient seul (témoin), soit 10 ou 40 mg/kg de cV1q par voie intraveineuse. Chaque groupe a été divisé en groupes d'autopsie nommés comme suit : « intérimaire » (semaine 13), « principal » (semaine 26) et « récupération » (semaine 39). On n'a constaté aucun effet du traitement par le cV1q sur les observations cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments, les paramètres hématologiques et biochimiques, ou les yeux. Aucun signe pathologique considéré comme lié au traitement n'a été noté. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) est supérieure à 40 mg/kg. La portée clinique des résultats des études de toxicité réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF α propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine.

Cancérogénicité

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; de même, aucun effet carcinogène ni mutagène n'a été associé à l'un des excipients entrant dans la composition de l'infliximab.

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Des études exhaustives de toxicité sur le développement ont été réalisées chez la souris à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-TNF α murin (cV1q). Analogue à l'infliximab, cet anticorps de substitution se fixe spécifiquement au TNF α de la souris et le neutralise. Les études en question ont montré que le cV1q, administré par voie intraveineuse à raison de 10 ou de 40 mg/kg/dose à des souris gravides les jours 6 et 12 de la gestation, ne produisait pas d'effet toxique chez la mère ni sur l'organisme en développement. La portée clinique des résultats des études relatives aux effets toxiques sur le développement réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF α propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. L'infliximab ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir la section 7.1.1, Femmes enceintes).

Une autre étude de toxicité sur la reproduction en général et la fertilité a été réalisée. Des souris mâles ont reçu de façon hebdomadaire soit l'excipient seul, soit 10 ou 40 mg/kg de cV1q 56 jours (8 semaines) avant de cohabiter avec les femelles, pendant toute la période de cohabitation de 2 semaines, ainsi que pendant la semaine précédant l'euthanasie. Pour leur

part, les souris femelles ont reçu les mêmes doses 2 semaines avant de cohabiter avec les mâles (un maximum de 14 jours), ainsi que les jours 0 et 7 de la gestation présumée. On n'a constaté aucun effet important d'ordre toxicologique sur le cycle œstral, la fertilité, le transport tubaire, la gestation, l'implantation, le développement des embryons avant leur implantation, la libido (temps écoulé avant l'accouplement), le poids des organes reproducteurs et la maturation du sperme dans l'épididyme. La portée clinique des résultats des études de toxicité sur le développement réalisées au moyen d'un anticorps monoclonal anti-TNF α propre à une espèce et testé en milieu homologue est incertaine. L'infliximab ne devrait être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir la section 7.1.1, Femmes enceintes).

Toxicologie particulière

Tolérance locale

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

Réponse de l'hôte à l'infliximab

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

Réactivité croisée *in vitro* avec des tissus humains

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

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique

AVSOLA est un biosimilaire de l'infliximab dont les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont été décrites en fonction du produit de référence, Remicade®. La présente section fournit donc un résumé des études de pharmacologie comparatives détaillées sur AVSOLA et Remicade®.

Une évaluation détaillée a été effectuée afin de démontrer la similarité fonctionnelle d'AVSOLA et de Remicade®. Pour ce faire, on a comparé l'activité biologique et les propriétés immunochimiques d'AVSOLA à celles de Remicade® à l'aide d'épreuves fonctionnelles réalisées *in vitro* et *ex vivo*.

Les principales analyses pharmacologiques *in vitro* ayant pour but de comparer AVSOLA et Remicade® portaient entre autres sur la puissance, la liaison aux formes soluble et transmembranaire du TNF α (sTNF α et tmTNF α), la signalisation inverse, l'activité relative à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC pour *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) dans le cadre d'épreuves faisant appel aux cellules NK 92 et aux cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) comme cellules effectrices, la cytotoxicité dépendante du complément et la phagocytose dépendante des anticorps (ADCP pour *antibody-dependent cellular phagocytosis*), en plus d'épreuves liées aux fonctions du fragment cristallisable (Fc). Les résultats de l'ensemble de ces évaluations ont démontré la similarité d'AVSOLA et de Remicade®. Deux aspects supplémentaires ont fait l'objet de tests *ex vivo*, soit l'inhibition de la prolifération dans une réaction lymphocytaire mixte et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps dans les cellules mononucléées du sang périphérique isolées de donneurs atteints de la maladie de Crohn, afin d'évaluer les fonctions relevant du tmTNF α susceptibles d'avoir une incidence sur l'efficacité du médicament dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

Les résultats des épreuves *in vitro* et *ex vivo* indiquent qu'AVSOLA et Remicade® sont similaires.

16.1.2 Toxicologie comparative

Une étude de toxicologie comparative de 14 jours portant sur l'administration de doses répétées a été menée sur des rats Sprague Dawley mâles et femelles (Tableau 45).

Tableau 45. Aperçu du programme de toxicologie

Titre de l'étude	Espèce/sexe	Posologie	Produit à l'étude	BPL	Numéro de l'étude
Étude de 14 jours sur l'administration de doses répétées	Rats Sprague Dawley, mâles et femelles	10 ou 50 mg/kg par voie intraveineuse une fois par semaine	AVSOLA/ REMICADE® (É.-U.)	Oui	118849

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

Des rats au nombre de 10 par sexe par groupe ont reçu l'excipient seul (témoin), AVSOLA (10 ou 50 mg/kg) ou Remicade® (É.-U.) (10 ou 50 mg/kg) par injection intraveineuse une fois par semaine pendant 14 jours (2 doses). La fréquence et la gravité de tous les effets notés en lien avec les éléments testés étaient généralement comparables dans les groupes recevant AVSOLA et Remicade® à toutes les doses. Aucun effet indésirable propre à AVSOLA n'a été observé.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de REMICADE® (poudre pour solution stérile et lyophilisée, 100 mg/fiole), numéro de contrôle : 246920. Janssen Inc. (15 octobre 2021)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr**AVSOLA**^{MD} (se prononce av-so-la)

(infiximab pour injection)

Poudre pour solution stérile et lyophilisée, 100 mg/fiole

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **AVSOLA** 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 d'**AVSOLA**.

AVSOLA 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 la sepsie, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après avoir consommé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et des infections opportunistes (par exemple, des infections généralisées causées par un champignon, un virus ou une bactérie) ont été signalées chez des patients, en particulier chez ceux de 65 ans et plus qui recevaient de l'infiximab et d'autres médicaments semblables. Certains de ces patients sont décédés de ces infections. Avant d'entreprendre un traitement par **AVSOLA**, vous devez indiquer à votre médecin si vous avez une infection chronique, si vous avez déjà eu une infection à répétition ou si vous avez habité ou visité une région où les infections appelées histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet sur les poumons ou d'autres parties du corps. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou que vous avez visitée. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez un traitement par **AVSOLA**, vous devez en avertir votre médecin immédiatement.

Avant d'entreprendre un traitement par **AVSOLA**, 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 pensez que vous avez 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 par **AVSOLA**.

Le traitement par **AVSOLA** doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie. Vous devez signaler à votre médecin tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou douleur), et ce, tout au long du traitement par **AVSOLA** ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront la dernière perfusion. Si vous devez subir une chirurgie, vous devez indiquer au médecin que vous avez pris **AVSOLA**.

Des lymphomes et d'autres cancers pouvant entraîner la mort ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant pris des anti-TNF, y compris l'infliximab. Certains patients qui ont été traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab, ont présenté un type de cancer rare appelé lymphome hépatosplénique à cellules T. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin et la majorité d'entre eux étaient 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 présentez un lymphome ou tout autre cancer pendant le traitement par AVSOLA, vous devez en informer votre médecin.

Pourquoi AVSOLA est-il utilisé?

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

AVSOLA est aussi utilisé chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave. Votre médecin a choisi de traiter votre psoriasis en plaques par AVSOLA parce que votre maladie est encore active malgré les autres traitements que vous avez reçus.

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

AVSOLA 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 colite ulcéreuse. Votre médecin a choisi de traiter votre maladie de Crohn ou votre colite ulcéreuse par AVSOLA parce que votre maladie est encore active malgré les autres traitements que vous avez reçus.

Comment AVSOLA agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients d'AVSOLA?

Ingrédient médicamenteux : infliximab

Ingrédients non médicinaux : phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80 et saccharose. Ne contient aucun agent de conservation.

AVSOLA est disponible sous la forme posologique suivante :

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

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

Informez tous les médecins qui vous prodiguent des soins que vous prenez AVSOLA.

Ne prenez pas AVSOLA si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AVSOLA afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate 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 par AVSOLA, 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 d'infliximab. Les symptômes peuvent comprendre gêne ou douleur à la poitrine, douleur dans un bras, douleur à l'estomac, essoufflement, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, transpiration, nausées, vomissements, martèlement ou palpitations dans la poitrine et/ou battements cardiaques rapides ou lents. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Réactions allergiques immédiates : Certains patients ayant reçu de l'infliximab ont eu des réactions allergiques, y compris une réaction anaphylactique. Certaines réactions peuvent survenir pendant la perfusion ou peu de temps après. Ces réactions ont parfois été graves. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent urticaire, difficulté à respirer, douleur thoracique et tension artérielle basse ou élevée. Votre médecin pourrait décider de mettre fin à votre traitement par AVSOLA 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 par AVSOLA. Les symptômes de ces réactions retardées peuvent être des douleurs musculaires ou articulaires accompagnées de fièvre ou d'éruption cutanée. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin.

- **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 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 étaient atteints après avoir reçu l'infliximab.
- **Maladie auto-immune** : Certains patients traités par l'infliximab ont signalé l'apparition de symptômes pouvant faire penser au syndrome pseudolupique, une maladie auto-immune. Vous devez prévenir votre médecin dès que vous éprouvez des symptômes de cette maladie, par exemple une gêne prolongée ou des douleurs persistantes à la poitrine, un essoufflement, des douleurs aux articulations ou une éruption cutanée sensible au soleil sur les joues ou les bras. Votre médecin évaluera votre état afin de décider s'il faut ou non arrêter votre traitement par AVSOLA.
- **Lésions au foie** : On a signalé des cas de problèmes au foie chez des patients traités par l'infliximab. Les signes qui pourraient laisser soupçonner ce type de problèmes incluent les suivants : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), coloration brun foncé de l'urine, douleur du côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue (épuisement). Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.
- **Photothérapie antérieure** : Si vous avez déjà été traité par photothérapie (rayons ultraviolets ou lumière solaire en association avec 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 par des agents anti-TNF pourraient présenter un faible nombre de cellules sanguines, y compris une diminution grave du nombre 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 d'infliximab. 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 par des agents anti-TNF comme AVSOLA peut entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B chez les personnes porteuses de ce virus. Si vous avez ou avez eu une infection par le virus de l'hépatite B, ou si vous savez ou croyez que vous pourriez être porteur du virus, assurez-vous d'en informer votre médecin, car cela pourrait influencer sa décision de commencer ou de poursuivre un traitement par AVSOLA. Votre médecin devra vous faire faire un test sanguin pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par AVSOLA.

- Vaccination : Si vous devez vous faire vacciner, vous devez informer votre médecin que vous avez reçu AVSOLA. On ignore si des médicaments comme AVSOLA peuvent interagir avec les vaccins. Il est déconseillé de recevoir un vaccin contenant des agents vivants pendant un traitement par AVSOLA. 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 vos vaccins selon le calendrier de vaccination en vigueur avant de commencer un traitement par AVSOLA.
- 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 par AVSOLA, il faut éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière perfusion d'AVSOLA. 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 AVSOLA.

Si vous avez un enfant et que vous avez reçu AVSOLA 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 en ce qui concerne la vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant.

Si vous avez reçu AVSOLA pendant votre grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Il est important d'informer le médecin ainsi que les autres professionnels de la santé de votre enfant de votre traitement par AVSOLA avant toute vaccination de votre enfant, notamment en ce qui concerne la vaccination avec des vaccins vivants, comme le BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant. L'administration du vaccin BCG au cours des 12 mois suivant la naissance à l'enfant d'une femme ayant reçu AVSOLA pendant la 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, votre médecin vous aidera à décider si vous devez ou non recevoir AVSOLA.

Une diminution grave du nombre de globules blancs a aussi été signalée chez des nourrissons nés de mères traitées par l'inflximab pendant la grossesse. Si votre enfant présente constamment de la fièvre ou des infections, communiquez immédiatement avec le médecin de votre enfant.

On ignore si AVSOLA 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 par AVSOLA ou d'autres anti-TNF est rare, mais se produit plus souvent que dans la population générale. Les personnes qui sont traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde, une maladie de Crohn ou une spondylarthrite ankylosante, tout particulièrement celles dont la maladie est très active, pourraient être plus sujettes aux lymphomes. Des cancers autres qu'un lymphome ont également été signalés. Chez des enfants et des adolescents qui prenaient des

agents anti-TNF, des cas de cancers ont été signalés, y compris des types de cancers inhabituels. Certains de ces cancers ont entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui prennent des agents anti-TNF, la probabilité d'être atteint d'un lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

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

Un cancer du col de l'utérus est apparu chez certaines femmes traitées par l'infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde. Chez les femmes recevant l'infliximab, 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 par AVSOLA. Si vous êtes atteint de MPOC, vous devez consulter votre médecin pour savoir si AVSOLA vous convient.

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

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

- Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez en même temps que votre traitement par AVSOLA, y compris tout autre médicament utilisé pour traiter la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis. Les médicaments pouvant interagir avec AVSOLA comprennent des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre ainsi que des vitamines et suppléments à base de plantes.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de 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 AVSOLA et ces autres médicaments. Les patients qui ont participé aux études portant sur l'infliximab recevaient aussi des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA), du méthotrexate (MTX) et des aminosalicylés. On a remarqué que ceux qui prenaient des immunosuppresseurs, comme le méthotrexate, les corticostéroïdes, la mercaptopurine et l'azathioprine, avaient moins de risque de présenter des réactions allergiques durant la perfusion.
- Assurez-vous en particulier d'informer votre médecin si vous prenez KINERET® (anakinra) ou ORENCIA® (abatacept). AVSOLA ne doit pas être pris en même temps que l'anakinra ou l'abatacept.
- Si vous donnez naissance à un bébé alors que vous utilisez AVSOLA, informez le médecin de votre enfant de votre traitement par AVSOLA avant que votre enfant ne reçoive tout vaccin vivant.

Comment faut-il prendre AVSOLA?

AVSOLA 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. Pour les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, la perfusion durera environ 2 heures. Pour les enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la perfusion durera environ 2 heures. Pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, les 3 premières perfusions seront administrées sur une période d'environ 2 heures, puis après trois perfusions consécutives administrées sur une période de 2 heures, votre médecin pourra décider d'administrer les prochaines perfusions sur une période de 1 heure. Pendant que vous recevrez le médicament, on surveillera l'apparition d'effets secondaires. Vous devrez rester sur place de 1 à 2 heures après la perfusion pour que l'on puisse continuer à surveiller toute réaction au médicament.

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

Lieu où vous recevrez votre perfusion

Votre médecin ou le personnel du Programme de soutien *Enliven*^{MD} vous aidera à décider du lieu où vous recevrez votre perfusion. Le Réseau de perfusion du Programme de soutien *Enliven*^{MD} regroupe des cliniques situées un peu partout au Canada et dont le personnel est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement pour l'administration des perfusions d'AVSOLA. Pour obtenir des renseignements sur le Programme de soutien *Enliven*^{MD}, veuillez téléphoner au 1-877-936-2735.

Dose habituelle

Polyarthrite rhumatoïde

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

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn et maladie de Crohn avec fistulisation

Adultes

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

Enfants (9 ans et plus)

Chez les enfants atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, la dose recommandée d'AVSOLA 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 AVSOLA comme traitement de la colite ulcéreuse, on vous administrera une première dose de 5 mg/kg, suivie d'une dose de 5 mg/kg 2 et 6 semaines après l'administration de la première dose. Vous recevrez ensuite une dose toutes les 8 semaines. Votre médecin évaluera votre réponse au traitement par AVSOLA et modifiera votre dose au besoin. Votre médecin pourrait envisager de prescrire une analyse de sang (surveillance thérapeutique du médicament) pour déterminer la quantité d'infliximab présente dans votre circulation sanguine afin d'optimiser la dose d'AVSOLA.

Enfants (6 ans et plus)

Chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive, la dose recommandée d'AVSOLA est de 5 mg/kg administrée comme traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose de 5 mg/kg administrée comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis en plaques

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

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 ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop d'AVSOLA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous pour recevoir une perfusion d'AVSOLA, prenez un autre rendez-vous aussitôt que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AVSOLA?

Cette liste d'effets secondaires ne comprend pas tous les effets secondaires que vous pourriez avoir en prenant AVSOLA. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans le présent document, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Les autres effets secondaires courants non encore mentionnés dans ce feuillet comprennent les douleurs abdominales, les maux de dos, la toux, la diarrhée, les étourdissements, la fatigue, les démangeaisons, la douleur, les infections des voies respiratoires supérieures (par exemple, bronchite, sinusite, rhume, mal de gorge), les maux d'estomac et les infections urinaires. AVSOLA pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

L'administration d'AVSOLA pourrait entraîner des étourdissements.

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

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

Si vous présentez un des effets mentionnés dans ce dépliant ou tout autre effet secondaire, informez-en votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament 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 ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou abcès.		√	
Réactions allergiques : symptômes qui apparaissent pendant la perfusion d'AVSOLA ou peu après, comme l'urticaire (plaques rouges et surélevées sur la peau accompagnées de démangeaisons), une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine et une tension artérielle élevée ou basse. Certains symptômes peuvent aussi apparaître 3 à 12 jours après la perfusion d'AVSOLA, y compris la fièvre, une éruption cutanée, des maux de tête et des douleurs aux muscles ou aux articulations.		√	
PEU COURANT			
Atteinte du foie : parmi les signes de problèmes de foie, on compte : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urine de couleur brun foncé, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre et grande fatigue (épuisement).		√	
Insuffisance cardiaque : si on vous a dit que vous étiez atteint d'insuffisance cardiaque congestive (une maladie du cœur), votre médecin devra vous surveiller de près. Apparition ou aggravation de symptômes liés à votre maladie du cœur, y compris l'essoufflement et l'enflure des chevilles ou des pieds.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes sanguins : symptômes de fièvre qui persistent, bleus ou saignements survenant très facilement, grande pâleur.		√	
Troubles du système nerveux : parmi les signes de tels troubles, on compte une modification de la vision (y compris devenir aveugle), les crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes et un engourdissement ou une sensation de fourmillement dans n'importe quelle partie du corps.		√	
Affections malignes : si vous avez déjà eu ou si vous présentez un lymphome ou un autre type de cancer, y compris un cancer de la peau, pendant le traitement par AVSOLA.		√	
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 le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE Problèmes de peau : éruptions cutanées y compris rougeur, démangeaisons, peau qui pèle et ampoules. Petites bosses remplies de pus qui peuvent se propager sur tout le corps, parfois accompagnées d'une fièvre (pustulose exanthématique aiguë généralisée); éruption cutanée rougeâtre-violet qui démange et/ou lignes filamenteuses blanc-gris sur les membranes muqueuses (réactions lichénoïdes).		√	
Problèmes aux poumons : 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'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de 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

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

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

La fiole doit demeurer scellée jusqu'à son utilisation. Seul un professionnel de la santé peut préparer le médicament et vous l'administrer.

Pour en savoir davantage au sujet d'AVSOLA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également des 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/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Amgen Canada Inc.
6775, Financial Drive, bureau 100
Mississauga (Ontario)
L5N 0A4

Dernière révision : 17 mai 2022

© 2020-2022 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.