

L'Infliximab (Remicade^{MD})

Introduction

L'infliximab (Remicade^{MD}), fabriqué par Centocor et distribué par Schering, a été approuvé au Canada en juin 2001. Il fait partie d'une nouvelle classe de médicament : les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α).

Indications

Remicade^{MD} est indiqué pour le traitement des poussées évolutives des formes graves de la maladie de Crohn, chez les adultes réfractaires au traitement conventionnel (corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs) ainsi que pour le traitement de la maladie de Crohn comportant des fistules chez les patients réfractaires au traitement standard.

Il est aussi indiqué pour la réduction des signes et symptômes des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate n'est pas satisfaisante⁽¹⁾.

Pharmacologie

L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1k chimérique composé d'une constante humaine et de régions variables murines. Il neutralise l'activité biologique du TNF- α soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs. L'infliximab ne neutralise toutefois pas le TNF- β (lymphotoxine bêta), une cytokine reliée qui utilise les mêmes récepteurs que le TNF- α ^(1,2).

Le TNF- α est l'un des facteurs impliqués dans l'inflammation associée à l'arthrite rhumatoïde et à la maladie de Crohn. L'activité biologique du TNF- α se traduit par une induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), par une hausse de la migration des leucocytes et par une inhibition des cytokines anti-inflammatoires. Le TNF- α augmente aussi l'activité des neutrophiles et des éosinophiles⁽²⁾.

Pharmacocinétique

Des perfusions uniques de 3 mg/kg à 20 mg/kg ont montré une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration maximale sérique, de même que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps. La clairance de l'infliximab est d'environ 0,01 L/h et la demi-vie d'élimination de 8 à 9,5 jours à une dose de 3 mg/kg. À doses supérieures (5 à 20 mg/kg), la demi-vie d'élimination serait d'environ 8,8 à 12,3 jours. On remarque aussi une diminution plus lente des concentrations sériques d'infliximab lorsque l'infliximab est associé au méthotrexate. Cela pourrait s'expliquer par une diminution du potentiel immunologique de l'infliximab (formation d'anti-corps) par le méthotrexate et ainsi une diminution du taux de clairance du sang de l'infliximab. Le volume de distribution de Remicade^{MD} à l'état d'équilibre est indépendant de la dose ce qui suggère une distribution intravasculaire. Le volume de distribution se situe entre trois et cinq litres^(1,2).

Précautions et contre-indications

Remicade^{MD} est contre-indiqué chez les personnes ayant démontré une hypersensibilité à l'infliximab, aux protéines murines ou à l'un des excipients du produit⁽¹⁾.

Il est également contre-indiqué dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave et d'infections graves (septicémie, formation d'abcès, tuberculose et infections opportunistes) puisque le système immunitaire des patients recevant l'infliximab pourrait être altéré. De plus, certains symptômes d'infection dont la fièvre peuvent être masqués avec la suppression du TNF- α . Puisque l'incidence d'infection est plus grande chez les personnes âgées, des précautions s'imposeront chez cette clientèle⁽¹⁾.

Il est recommandé de faire un dépistage de la tuberculose et une radiographie pulmonaire avant le début du traitement à l'infliximab car certains cas de tuberculose latente ont été réactivés lors du traitement⁽¹⁾. On doit également faire preuve de prudence chez les patients présentant des troubles de démyélinisation du système nerveux central. L'infliximab a été associé, bien que rarement, à l'exacerbation des symptômes cliniques ou à la mise en évidence radiographique de la maladie démyélinisante⁽¹⁾. Quelques cas de syndrome lupique ont été associés à l'infliximab. La résolution des symptômes et la disparition des anticorps associés au syndrome ont toutefois suivi

l'arrêt du traitement^(1,2). Jusqu'à présent, aucun lien de cause à effet n'a été établi entre l'antagonisme du TNF- α et le développement des cancers lymphoïdes ou non lymphoïdes^(2,3).

L'infliximab présente un risque de classe B selon la FDA (Food and Drug Administration) lors de l'utilisation de médicaments durant la grossesse. La monographie recommande toutefois de recourir à un moyen contraceptif efficace pendant le traitement ainsi que pendant au moins six mois suivant la dernière dose. Puisque les immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, on recommande aux mères de ne pas allaiter pendant au moins six mois après le traitement d'infliximab. L'innocuité de ce produit n'a pas été établie chez les enfants⁽¹⁾.

Posologie

La dose recommandée dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère est de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse unique. Dans le cas d'une maladie de Crohn avec fistules, la dose initiale de 5 mg/kg sera suivie de doses additionnelles de 5 mg/kg à la deuxième et à la sixième semaine suivant la première perfusion⁽¹⁾. L'étude ACCENT I (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen) a comparé l'efficacité d'une dose unique d'infliximab par rapport à des doses répétées chez les patients atteints de la maladie de Crohn active ayant répondu à une dose initiale. Les résultats ont démontré que les patients recevant un traitement d'infliximab toutes les huit semaines étaient plus susceptibles d'être en rémission 30 et 54 semaines après la dose initiale, de cesser les corticostéroïdes et de maintenir une réponse pour une plus longue période de temps⁽⁴⁾. L'étude ACCENT II, dont les résultats ne sont pas encore publiés, évalue un traitement à long terme dans la maladie de Crohn avec fistules⁽⁵⁾.

Pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, la dose recommandée est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse suivie de doses similaires deux et six semaines après la première perfusion et aux huit semaines par la suite. L'infliximab doit être donné en concomitance avec le méthotrexate. Chez les patients ayant une réponse incomplète, on peut considérer d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg ou de traiter aussi souvent qu'aux quatre semaines. Les études ont toutefois démontré qu'il existe une légère amélioration non proportionnelle à l'augmentation de la dose ou à la diminution de l'intervalle posologique^(1,2).

Dans les lignes directrices rédigées dans le cadre du Programme spécial d'accès à Remicade^{MD}, on recommande d'espacer de trois jours l'administration du Remicade^{MD} et celle du méthotrexate. Ceci a pour but de faciliter l'imputation d'une augmentation des enzymes hépatiques à l'un ou l'autre des médicaments⁽⁵⁾. Aucune étude n'a évalué l'influence d'une insuffisance rénale ou hépatique sur le traitement. Il en est de même des patients obèses. Les recommandations actuelles consistent à calculer la dose selon le poids réel du patient⁽⁵⁾.

Coûts

L'infliximab est présentement inscrit comme médicament d'exception à la liste de la Régie de l'assurance médicament du Québec. Le remboursement est autorisé pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs. Il a aussi été récemment accepté pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave selon certaines conditions⁽⁶⁾. Le coût d'acquisition est de 1 150 \$ la fiole. On estime qu'une personne aura besoin entre deux et quatre fioles pour une dose, selon le poids.

Préparation et conservation

Les fioles de produit lyophilisé doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Elles ne doivent en aucun cas être congelées. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab lyophilisé et doit être reconstituée avec 10 mL d'eau stérile pour injection pour obtenir une concentration de 10 mg/mL. Il faut éviter d'agiter la fiole puisque le médicament a tendance à mousser très facilement. La solution doit être incolore ou légèrement jaunâtre et opalescente. Elle peut développer quelques particules translucides puisqu'il s'agit d'une protéine. L'infliximab reconstitué sera ensuite dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à concurrence de 250 mL. La concentration finale de la solution doit se situer entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL^(1,7).

Stabilité

Remicade^{MD} est un médicament ne contenant pas d'agent de conservation. Il est recommandé de l'administrer dans les trois heures suivant sa reconstitution et sa dilution. Remicade^{MD} (reconstitué ou dilué) conserve toutefois ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures au réfrigérateur ou à température ambiante; des techniques et conditions aseptiques rigoureuses devront être appliquées pour s'appuyer sur ces données^(1,5,7).

Administration et surveillance

Une tubulure apyrogène, munie d'un filtre liant peu les protéines doit être utilisée. La grandeur des pores du filtre ne doit pas excéder 1,2 μm ^(1,7).

La dose à perfuser sera déterminée avant chaque administration après avoir préalablement pesé le patient. Toute perfusion doit se donner sur une période d'au moins deux heures. Les signes vitaux doivent être pris aux 30 minutes lors de la première perfusion et aux perfusions subséquentes, en l'absence d'effets secondaires. Dans le cas contraire, une surveillance des signes vitaux sera faite aux 15 minutes. On prendra également les signes vitaux 30

minutes après la fin de la perfusion. On recommande de débiter la perfusion à 10 mL/h x 15 min, puis de doubler le débit aux 15 minutes jusqu'à 80 mL/h, d'augmenter à 150 mL/h x 30 min et enfin à 250 mL/h x 30 min. En présence d'effets secondaires, une diminution du débit de la perfusion ou son arrêt temporaire pour repartir à un débit plus lent est recommandé. Une médication (acétaminophène, antihistaminique, corticostéroïde, adrénaline) devrait toujours être disponible. En cas de réactions, une prémédication (acétaminophène et/ou diphenhydramine) sera administrée lors des doses subséquentes d'infliximab^(1,7).

Compatibilité

Aucune étude de compatibilité physique et biochimique n'a été réalisée avec d'autres agents⁽¹⁾.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur les interactions médicamenteuses. On sait par contre que l'infliximab n'est pas métabolisé par le système des cytochromes P450. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde ont reçu, sans problème, un ou plusieurs des médicaments suivants en concomitance : antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes, 6-mercaptopurine, azathioprine, méthotrexate, aminosalicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide folique et narcotiques^(1,8). Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants chez les patients recevant l'infliximab, étant donné l'absence de données sur la réponse à la vaccination et sur les infections consécutives à leur administration⁽¹⁾.

Effets secondaires

Des réactions aiguës (fièvre, céphalée, hypotension, démangeaisons, choc) reliées à la perfusion peuvent survenir durant ou dans les heures suivant la perfusion. Ces réactions semblent plus fréquentes lors de la première et de la deuxième perfusion^(1,2).

Des réactions d'hypersensibilité retardées ont également été observées chez un petit nombre de patients qui ont été traités à nouveau avec l'infliximab après une période de deux à quatre ans sans traitement d'infliximab. Les signes et symptômes surviennent de trois à douze jours suivant la perfusion et se présentent par des myalgies, arthralgies, fièvre et rash^(1,2). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (classe III ou IV selon la NYHA), des cas de décompensation entraînant l'hospitalisation et même des décès ont été rapportés. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures, les nausées, les douleurs abdominales et les céphalées⁽¹⁾.

Études cliniques

La première étude contrôlée dans la maladie de Crohn évolutive est celle de Targan et coll. Un total de 108 patients avaient alors reçu 0, 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab intraveineux. Une baisse du CDAI (Crohn's Disease Activity Index) de ≥ 70 points a été démontrée chez 16, 81, 50 et 64 % des patients respectivement. Cet index mesure les signes et symptômes de la maladie⁽⁹⁾. Rutgeerts et coll. ont par la suite évalué le maintien de la réponse chez 73 patients de l'étude précédente, en administrant 10 mg/kg aux huit semaines jusqu'à un total de quatre doses. Après la troisième dose, le maintien de la réponse était obtenu chez 72 % des patients sous infliximab et 37 % recevant le placebo. Toutefois, après la quatrième dose, aucune différence significative n'a été démontrée entre le groupe traitement et placebo⁽¹⁰⁾. L'étude de Present et coll., a évalué 94 patients atteints de la maladie de Crohn avec fistules. Ces patients recevaient soit 5, 10 mg/kg ou un placebo aux semaines 0, 2 et 6. La fermeture d'au moins 50 % des fistules a été obtenue chez 67,7 %, 56,3 % et 25,8 % des patients respectivement. Une fermeture complète de la fistule a été constatée chez 46 % des patients recevant l'infliximab et 13 % des patients dans le groupe placebo (aucune différence significative entre les groupes de traitement)⁽¹¹⁾.

Quelques études ont été réalisées avec l'infliximab dans l'arthrite rhumatoïde⁽¹²⁻¹⁵⁾. Celle qui a toutefois donné le coup d'envoi de l'infliximab est l'étude ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) de Maini et coll. Réalisée auprès de 428 patients atteints d'arthrite rhumatoïde évolutive réfractaire au méthotrexate, cet essai clinique a démontré que l'ACR (American College of Rheumatology) 20 était significativement plus élevé chez les patients traités avec infliximab 3 mg/kg aux huit semaines avec méthotrexate comparativement au groupe recevant le méthotrexate seul. L'ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % des symptômes cliniques et des valeurs de laboratoire⁽¹³⁾. L'étude a ensuite été poursuivie et la réponse demeurait significative à 54 semaines chez le groupe infliximab vs placebo⁽¹⁴⁾. L'effet bénéfique noté aux examens radiologiques chez les patients traités avec infliximab était aussi toujours présent après 102 semaines. Par contre, une progression de la maladie était notée chez les patients du groupe recevant uniquement le méthotrexate⁽¹⁵⁾.

Conclusion

L'infliximab s'avère donc un traitement de dernière ligne chez les patients atteints de la maladie de Crohn sévère ou avec fistules^(16,17). Pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, plus d'une centaine de patients reçoivent actuellement ce traitement au CHUQ. Le coût et le monitoring associés restreignent toutefois l'utilisation de ce médicament. Des études sont requises afin d'évaluer l'impact à long terme d'un traitement à l'infliximab et de mieux situer sa place dans la thérapie.

Préparé par : Lucie Dallaire, B. Pharm, M. Sc., L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

Révisé par : Marie-Claude Michel pharmacienne au CHUL du CHUQ.

Mise à jour par : Julie Sarrazin, pharmacienne au CHUL du CHUQ, janvier 2003.

Mme Dallaire était résidente au CHUL du CHUQ au moment de la rédaction de ce bulletin

Références

- Schering Canada. Monographie du Remicade. Norme reconnue. Septembre 2002.
- Markham A, Lamb HM. Infliximab : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59(6): 1341-59.
- Cohen RB, Dittrich KA. Anti-TNF therapy and malignancy – A critical review. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(6): 376-384.
- Hanauer SB, Feagan BG, Leichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's Disease: The ACCENT 1 randomised Trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
- Schering Canada Inc. Données internes. Juillet 2001.
- Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments assurés. (www.ramq.gouv.qc.ca/crc/pro/listmed/lm_tdmf.shtml) (site visité le 3 janvier 2003).
- Schering Canada Inc. Renseignements à l'intention des infirmières et des pharmaciens. Programme spécial d'accès. Traitement par Remicade^{MD} (infliximab) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui suivent déjà un traitement au méthotrexate. Mars 2000.
- Schering Canada. Monographie du Remicade. Immunomodulating Agent for Rheumatoid Arthritis. Mai 1999.
- Targan SR, Hanauer SB, Sander JH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117(4): 761-9.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
- Luong BT, Chong BS, Lowder DM. Treatment Options for Rheumatoid Arthritis : Celecoxib, Leflunomide, Etanercept, and Infliximab. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 743-60.
- Maini RM, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III clinical trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
- Lipsky PE, Desiree MFM, Van Der Heijde MD, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- Lipsky P, Van der heijde D, St-Clair W, et al. 102-w clinical & radiologic results from the ATTRACT trial : a 2 year, randomized, controlled, phase 3 trial of infliximab (RemicadeMD) in pts with active RA despite MTX. American College of Rheumatology (ACR) 64th annual meeting; October 29- November 2, 2000, Philadelphia, Pennsylvania. Abstr No. A1216.
- Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines : The use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(6): 367-370.
- Hogezand RA, Verspaget HW. The Future Role of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Products in the Treatment of Crohn's Disease. *Drugs* 1998; 56(3): 299-305.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.