



# SCHERING CANADA INC.

Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés  
par Santé Canada concernant REMICADE® (infliximab)

Le 24 juillet 2006

**Objet : Association possible de REMICADE® (infliximab) à des cas de lymphome T hépatosplénique chez des adolescents et des jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn**

Avis aux professionnels de la santé

Centocor, Inc. et Schering Canada inc., avec l'accord de Santé Canada, tiennent à vous informer qu'elles détiennent de nouveaux renseignements importants concernant l'innocuité de REMICADE® (infliximab).

REMICADE® (infliximab) est un anticorps monoclonal chimérique IgG, appelé modulateur des réactions biologiques, qui cible le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ). Il est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la colite ulcéreuse, de la polyarthrite psoriasique et du psoriasis vulgaire chronique chez les adultes.

- L'emploi de REMICADE® chez les enfants n'est pas autorisé au Canada.
- Depuis que le produit est commercialisé, six (6) cas d'un type rare de lymphome appelé lymphome T hépatosplénique ont été signalés chez des enfants et des jeunes adultes qui ont pris REMICADE® pour le traitement de la maladie de Crohn.
- L'exposition à REMICADE® a varié de 1 ou 2 perfusions à un traitement d'entretien de 4 ans; cinq des six patients sont décédés.
- Les six patients ont reçu simultanément ou antérieurement d'autres immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Par conséquent, il a été impossible d'établir clairement une relation de cause à effet entre l'emploi de REMICADE® et l'apparition du lymphome T hépatosplénique.

Les six cas de lymphome T hépatosplénique se sont manifestés chez des patients atteints de la maladie de Crohn qui étaient âgés de 12 à 31 ans; cinq d'entre eux étaient âgés de 12 à 19 ans. Quatre des six cas sont survenus chez des patients de sexe masculin. Tous les cas ont été signalés aux États-Unis, et l'un d'entre eux a été récemment rapporté dans la littérature médicale<sup>1</sup>.

Le lymphome T hépatosplénique est une forme très rare du lymphome non hodgkinien, qui frappe le plus souvent les adolescents et les jeunes hommes adultes. Seuls 150 cas dans le monde ont été rapportés dans la littérature médicale depuis que la maladie a été décrite pour la première fois en 1990<sup>2</sup>. Le lymphome T hépatosplénique se manifeste habituellement par une hépatosplénomégalie importante associée à l'atteinte de la moelle osseuse et à une cytopénie, plus fréquemment une thrombocytopénie. Les patients peuvent présenter des symptômes qui caractérisent les lymphomes B, soit la fièvre, une perte de poids et des sueurs nocturnes, mais sans lymphadénopathie ou lymphocytose dans le sang périphérique. Le lymphome T hépatosplénique évolue très rapidement et est fatal chez la plupart des patients dans les 2 ans suivant le diagnostic.

Il est reconnu que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont mutagènes, et l'azathioprine a été classée comme carcinogène chez l'humain<sup>3</sup>. On a aussi rapporté dans la littérature médicale des cas de lymphome T hépatosplénique chez des patients atteints de la maladie de Crohn recevant ces médicaments, mais non REMICADE<sup>®</sup><sup>4,5,6</sup>. Étant donné que tous les cas décrits ont été traités simultanément ou antérieurement par ces médicaments, il n'a pas été possible d'établir clairement une relation de cause à effet entre REMICADE<sup>®</sup> et l'apparition du lymphome T hépatosplénique. Cependant, on ne peut pas exclure que REMICADE<sup>®</sup> pourrait causer ou exacerber cette maladie.

Au Canada, environ 38 000 patients ont reçu REMICADE<sup>®</sup> depuis le lancement de ce médicament en 2001; 16 000 d'entre eux ont reçu ce produit pour le traitement de la maladie de Crohn. Bien que des cas de lymphomes aient été signalés au Canada chez des patients recevant REMICADE<sup>®</sup> pour le traitement de la maladie de Crohn ou pour d'autres indications, aucun cas de lymphome T hépatosplénique n'a été rapporté.

Des renseignements sur le risque de lymphome chez les patients recevant REMICADE<sup>®</sup> ont aussi été communiqués aux professionnels de la santé canadiens en 2004<sup>7</sup>.

Au Canada, l'emploi de REMICADE<sup>®</sup> n'est autorisé que chez les adultes. On révisé actuellement la monographie canadienne de REMICADE<sup>®</sup> afin d'y intégrer les nouveaux renseignements sur l'innocuité mentionnés ci-dessus.

La prise en charge des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de la déclaration de ces effets par les professionnels de la santé et les consommateurs. On présume généralement que les taux de déclaration déterminés d'après les événements indésirables signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance suivant la commercialisation sous-estiment les risques associés aux produits de santé. Veuillez signaler tout cas d'événement indésirable grave ou inattendu survenu chez les patients recevant REMICADE<sup>®</sup> à Schering Canada inc. ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

Schering Canada inc.  
3535, route Transcanadienne  
Pointe-Claire (Québec) H9R 1B4  
Téléphone : 1 800 463-5442  
Télécopieur : 1 800 369-3090

**Tout incident indésirable soupçonné peut être signalé au :**  
Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)  
Direction des produits de santé commercialisés  
SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C  
OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : (613) 957-0337 ou télécopieur : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais :

Téléphone : 866 234-2345

Télécopieur : 866 678-6789

cadrmmp@hc-sc.gc.ca

Vous pourrez trouver le formulaire de notification des effets indésirables dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, ou sur le site Web de Santé Canada, avec les lignes directrices de notification, à :

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei\\_form\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei\\_guide-ldir\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html)

Pour d'autres demandes concernant cet avis, communiquez avec Santé Canada à :

Direction des produits de santé commercialisés

Courriel : MHPD\_DPSC@hc-sc.gc.ca

Téléphone : (613) 954-6522

Télécopieur : (613) 952-7738

Cordialement,

Le directeur, Recherche clinique,



D<sup>r</sup> Nabil Abadir

<sup>1</sup> Thayu M et al. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in an Adolescent Patient after Immunomodulator and Biologic Therapy for Crohn Disease, *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, vol. 40, p. 220-222.

<sup>2</sup> Farcet JP et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma-delta, *Blood*, 1990, vol. 75, p. 2213-2219.

<sup>3</sup> World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1981, vol. 26, p. 47. Adresse électronique du document : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol26/volume26.pdf>.

<sup>4</sup> Mittal MS et al. A case of hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma with a transient response to fludarabine and alemtuzumab, *Eur J Haematol*, 2006, vol. 76, p. 531-534.

<sup>5</sup> Navarro JT et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine, *Leuk Lymphoma*, 2003, vol. 44, p. 531-533.

<sup>6</sup> Lemann M et al. Intravenous cyclosporine for refractory attacks of Crohn's disease (CD): long-term follow-up of patients [résumé], *Gastroenterology*, 1998, vol. 114 (n° 4, 2<sup>e</sup> partie), p. A1020.

<sup>7</sup> Avis aux professionnels de la santé : Nouveaux renseignements concernant l'innocuité de REMICADE® (infliximab) et le risque d'affections malignes associé à cet agent, 29 novembre 2004. Lien : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/remicade\\_2\\_hpc-cps\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/remicade_2_hpc-cps_f.html)