

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

**PrSIMPONI®**  
injection de golimumab

Solution pour injection sous-cutanée

50 mg/0,5 mL  
100 mg/1,0 mL

**PrSIMPONI® I.V.**  
golimumab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse  
50 mg/4,0 mL

Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ )

**Simponi doit être prescrit par des médecins ayant des connaissances suffisantes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite axiale non radiographique ou de la colite ulcéreuse et une compréhension approfondie des profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.**

**Simponi I.V. doit être prescrit par des médecins ayant des connaissances suffisantes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique ou de l'arthrite juvénile idiopathique et une compréhension approfondie des profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.**

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9

Date de l'autorisation initiale :  
7 avril 2009

Date de révision :  
5 janvier 2024

[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

Numéro de contrôle : 278425

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">1 INDICATIONS, 1.1 Pédiatrie</a>	07/2022
<a href="#">4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 4.4 Administration</a>	07/2022
<a href="#">7.1.1 Femmes enceintes, 7.1.2 Femmes qui allaitent, 7.1.3 Enfants et adolescents</a>	07/2022

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	5
1.2 Gériatrie .....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>8</b>
4.1 Considérations posologiques .....	8
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	8
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	11
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>13</b>
7.1 Populations particulières .....	21
7.1.1 Femmes enceintes .....	21
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	22
7.1.3 Enfants et adolescents .....	22
7.1.4 Personnes âgées .....	22
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>23</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	23
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	24
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....	36
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	37
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	37
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>38</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	38
9.4 Interactions médicament-médicament .....	38
9.5 Interactions médicament-aliment .....	39
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	39

9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	39
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
10.1	Mode d'action .....	39
10.2	Pharmacodynamie .....	40
10.3	Pharmacocinétique.....	40
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>44</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>45</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>46</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>46</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>47</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	47
	Simponi .....	47
	Polyarthrite rhumatoïde .....	47
	Rhumatisme psoriasique .....	56
	Spondylarthrite ankylosante .....	64
	Spondylarthrite axiale non radiographique.....	68
	Colite ulcéreuse (CU) .....	72
	Simponi I.V.....	76
	Polyarthrite rhumatoïde (PR).....	76
	Rhumatisme psoriasique (RP).....	80
	Spondylarthrite ankylosante (SA) .....	85
	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.....	89
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>90</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>92</b>
	PrSIMPONI® (golimumab).....	92
	Auto-injecteur à usage unique .....	92
	INSTRUCTIONS POUR INJECTER SIMPONI AU MOYEN D'UN AUTO-INJECTEUR SmartJect® À USAGE UNIQUE .....	96
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>110</b>
	PrSIMPONI® (golimumab).....	110
	Seringue préremplie à usage unique .....	110
	INSTRUCTIONS POUR INJECTER SIMPONI À L'AIDE D'UNE SERINGUE PRÉREPLIE .....	114
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>125</b>
	PrSIMPONI® I.V. (golimumab).....	125

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

Dans la présente monographie, le golimumab administré par perfusion intraveineuse sera désigné par Simponi I.V., tandis que le golimumab administré par voie sous-cutanée sera désigné par Simponi.

### **1 INDICATIONS**

#### **SIMPONI® (injection de golimumab)**

##### **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué :

- pour la réduction des signes et des symptômes et l'amélioration du fonctionnement physique chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active;
- pour ralentir la progression des dommages structuraux chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active et qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par le MTX.

##### **Rhumatisme psoriasique (RP)**

Simponi est indiqué :

- pour la réduction des signes et des symptômes de la maladie, pour le ralentissement de la progression des dommages structuraux et pour l'amélioration du fonctionnement physique chez les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément à sévèrement actif. Simponi peut être utilisé en association avec du MTX chez les patients qui ne répondent pas bien au MTX seul.

##### **Spondylarthrite ankylosante (SA)**

Simponi est indiqué :

- pour la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante.

##### **Spondylarthrite axiale non radiographique (nr-Ax SpA)**

Simponi est indiqué pour :

- Le traitement des adultes atteints de spondylarthrite axiale non radiographique active grave qui présentent des signes objectifs d'inflammation, tels qu'un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et dont la réponse aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est inadéquate ou qui ne tolèrent pas ces médicaments.

## **Colite ulcéreuse (CU)**

Simponi est indiqué chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements standard, comprenant les corticostéroïdes, les aminosalicyles, l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP), ou qui présentent des contre-indications médicales à ces traitements, pour :

- l'induction et le maintien de la réponse clinique (réduction des signes et des symptômes);
- l'induction d'une rémission clinique;
- l'obtention d'une rémission clinique soutenue chez les patients ayant répondu au traitement d'induction;
- l'amélioration de l'apparence endoscopique de la muqueuse intestinale pendant le traitement d'induction (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

## **SIMPONI® I.V. (golimumab pour injection)**

### **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

Simponi I.V., en association avec du méthotrexate, est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active.

### **Rhumatisme psoriasique (RP)**

Simponi I.V., seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément à sévèrement actif.

### **Spondylarthrite ankylosante (SA)**

Simponi I.V. est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante qui présentent une intolérance ou qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements standard.

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)**

Simponi I.V., seul ou en association avec du méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active chez les enfants de 2 ans et plus.

## **1.1 Pédiatrie**

### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

#### **Simponi**

L'innocuité et l'efficacité de Simponi n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans et moins.

## Simponi I.V.

L'innocuité et l'efficacité de Simponi I.V. chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies dans le traitement de l'AJIp. L'innocuité et l'efficacité de Simponi I.V. chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies pour des indications autres que l'AJIp.

Voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques, Enfants et adolescents.**

### 1.2 Gériatrie

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées.**

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une infection grave comme le sepsis, la tuberculose et les infections opportunistes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Généralités, Infections**).
- Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire**).
- Les patients qui présentent une hypersensibilité au golimumab, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de cette monographie.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### **Infections**

- Des infections graves ayant entraîné une hospitalisation ou un décès, y compris le sepsis, la tuberculose, les infections fongiques invasives et d'autres infections opportunistes, ont été observées à la suite de l'emploi d'antagonistes du TNF, y compris le golimumab. Si un patient présente une infection grave ou un sepsis, le traitement par Simponi/Simponi I.V. doit être cessé. Le traitement par Simponi/Simponi I.V. ne doit pas être instauré chez des patients présentant des infections actives, y compris des infections chroniques ou localisées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités, *Infections* ci-dessous).
- Les médecins doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent de prescrire Simponi/Simponi I.V. aux patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou latentes (y compris la tuberculose) ou des troubles sous-jacents qui pourraient les prédisposer à des infections, ou aux patients ayant résidé dans des régions où la tuberculose et les infections fongiques invasives, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose, sévissent à l'état endémique.
- La tuberculose (principalement sous la forme clinique disséminée ou extrapulmonaire) a été observée chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du TNF, y compris le golimumab. La tuberculose pourrait être due à la réactivation d'une tuberculose latente ou à une nouvelle infection.
- Avant d'entreprendre un traitement par Simponi/Simponi I.V., il importe d'évaluer tous les patients afin de s'assurer qu'ils ne sont pas atteints de la forme active ou latente de la tuberculose.
- Chez les patients faisant l'objet d'un diagnostic de tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être instauré pour traiter cette tuberculose latente avant de commencer un traitement par Simponi/Simponi I.V.
- Les médecins doivent surveiller les patients recevant Simponi/Simponi I.V., y compris les patients ayant un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente, afin de déceler tout signe ou symptôme de tuberculose active.

##### **Affections malignes**

- Des lymphomes et autres affections malignes, parfois fatals, ont été signalés chez des enfants et des adolescents ayant reçu un traitement par des inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont fait partie le golimumab.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Simponi

Le traitement par Simponi doit être encadré et supervisé par un médecin. Les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale non radiographique ou de colite ulcéreuse peuvent s'auto-injecter Simponi si leur médecin juge qu'il est approprié de le faire et à condition de pouvoir bénéficier, au besoin, d'un suivi médical. Ils devront avoir appris la technique d'injection sous-cutanée avant de s'auto-injecter.

Si plusieurs injections sont nécessaires au moment de l'administration, elles doivent être administrées dans différentes parties du corps.

#### Simponi I.V.

La perfusion intraveineuse de Simponi I.V. doit être administrée par un professionnel de la santé qualifié spécialement formé pour déceler tout problème associé à la perfusion.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Simponi

Simponi est administré par injection sous-cutanée.

- **Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de spondylarthrite axiale non radiographique**

50 mg de Simponi injecté par voie sous-cutanée, une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles provenant des études cliniques suggèrent que la réponse clinique est généralement atteinte dans les 14 à 16 semaines de traitement (après 4 doses). Il importe de bien réfléchir à la poursuite du traitement chez les patients n'ayant pas répondu au traitement au cours de cette période.

Les données tirées des études cliniques sur la PR et le RP semblent indiquer que l'efficacité de Simponi ne s'accroît pas à des doses supérieures à 50 mg. Les doses supérieures à 50 mg n'ont pas été étudiées dans l'indication de nr-Ax SpA.

- **Patients adultes atteints de colite ulcéreuse**

Une dose initiale de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie d'une dose de 100 mg à la semaine 2, et de 50 mg toutes les 4 semaines par la suite.

Une dose d'entretien de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée, à la discrétion du médecin traitant. En plus de l'évaluation clinique, le médecin pourra aussi tenir compte de la mesure des concentrations de golimumab avant d'envisager une optimisation de la dose, car certains patients pourraient ne tirer aucun avantage thérapeutique d'une augmentation de dose.

Pendant le traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement conformément aux lignes directrices de pratique clinique.

### Simponi I.V.

Simponi I.V. est administré par perfusion intraveineuse.

- **Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante**

Une dose de 2 mg/kg de Simponi I.V. administrée en une perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0 et 4, et toutes les 8 semaines par la suite.

L'efficacité et l'innocuité associées au passage de la préparation sous-cutanée de Simponi à la préparation intraveineuse et inversement n'ont pas été établies. Il en va de même pour les deux voies d'administration.

- **Patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

La dose recommandée de Simponi I.V. en fonction de la surface corporelle (SC) chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'AJIp est de 80 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux Semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines par la suite. Le volume requis par dose doit être déterminé en fonction de la taille et du poids du patient, comme le montre le [Tableau 1](#).

**Tableau 1 : Volume de dose de Simponi I.V. chez les enfants atteints d'AJIp en utilisant des fioles de 50 mg/4 mL (12,5 mg/mL)\***

Poids total (kg)	Taille (cm)													
	70 à < 75	75 à < 85	85 à < 95	95 à < 105	105 à < 115	115 à < 125	125 à < 135	135 à < 145	145 à < 155	155 à < 165	165 à < 175	175 à < 185	185 à < 195	195 à < 200
	Volume de dose total (mL)													
10 à < 15	3	3,5	3,5	3,5	4	4								
15 à < 20	3,5	4	4	4,5	4,5	5	5	5						
20 à < 25	4	4,5	4,5	5	5	5,5	5,5	6	6	6,5				
25 à < 30		5	5	5,5	6	6	6,5	6,5	7	7	7	7,5		
30 à < 35			5,5	6	6,5	6,5	7	7	7,5	7,5	8	8	8,5	
35 à < 40				6,5	7	7	7,5	7,5	8	8	8,5	8,5	9	9
40 à < 45					7	7,5	8	8	8,5	8,5	9	9,5	9,5	9,5
45 à < 50						8	8,5	8,5	9	9	9,5	10	10	10,5
50 à < 55						8,5	9	9	9,5	9,5	10	10,5	10,5	11
55 à < 60							9	9,5	10	10	10,5	11	11	11,5
60 à < 65							9,5	10	10,5	10,5	11	11	11,5	12
65 à							10	10,5	10,5	11	11,5	11,5	12	12,5

Poids total (kg)	Taille (cm)													
	70 à < 75	75 à < 85	85 à < 95	95 à < 105	105 à < 115	115 à < 125	125 à < 135	135 à < 145	145 à < 155	155 à < 165	165 à < 175	175 à < 185	185 à < 195	195 à < 200
Volume de dose total (mL)														
< 70														
70 à < 75								10,5	11	11,5	12	12	12,5	12,5
75 à < 80								11	11,5	12	12	12,5	13	13
80 à < 85								11,5	12	12	12,5	13	13,5	13,5
85 à < 90										12,5	13	13,5	13,5	14
90 à < 95										13	13,5	13,5	14	14,5
95 à < 100										13,5	13,5	14	14,5	14,5

\* Les volumes de dose totaux indiqués dans ce tableau sont basés sur la surface corporelle (calculée à l'aide de la formule de Mosteller) multipliée par la dose en fonction de la surface corporelle de 80 mg/m<sup>2</sup>, et ensuite divisée par la concentration de la fiole Simponi I.V. de 50 mg/4 mL (12,5 mg/mL) pour obtenir le volume total de dose par perfusion intraveineuse. Le nombre de fioles nécessaires devra être calculé.

## 4.4 Administration

### Simponi

Simponi se présente sous la forme d'une solution stérile à usage unique en seringue préremplie et en auto-injecteur à usage unique et doit être administré par voie sous-cutanée (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Les instructions complètes sur l'administration de Simponi, soit la préparation et l'administration d'une injection de Simponi, figurent dans la partie [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT](#). On doit donner aux patients la consigne de s'injecter toute la solution de Simponi selon les directives fournies dans la partie [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S](#).

### Simponi I.V.

Simponi I.V. se présente sous la forme d'une solution stérile pour perfusion intraveineuse (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

### Utiliser une technique aseptique.

- Chaque fiole de 4 mL de Simponi I.V. contient 50 mg de golimumab. Calculer la dose et le nombre de fioles de Simponi I.V. nécessaires en fonction :
  - de la dose adulte recommandée de 2 mg/kg et du poids du patient pour traiter la PR, le RP et la SA.
  - de la dose pédiatrique recommandée de 80 mg/m<sup>2</sup> et de la surface corporelle (SC) du patient pour les patients atteints d'AJIp.
- Vérifier que la solution est incolore à jaune pâle; le golimumab étant une protéine, quelques particules translucides fines peuvent se former dans la solution. Ne pas utiliser la solution si des particules opaques, une coloration anormale ou d'autres corps

étrangers sont visibles.

3. Diluer le volume total de la solution Simponi I.V. dans du chlorure de sodium à 0,9 % p/v injectable pour obtenir un volume total de perfusion de 100 mL. Pour ce faire, retirer du flacon en verre ou du sac de perfusion contenant 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % p/v un volume équivalant à celui de la solution Simponi I.V. Jeter la solution de chlorure de sodium prélevée. Sinon, Simponi I.V. peut être dilué en utilisant la même méthode décrite ci-dessus, mais avec du chlorure de sodium à 0,45 % p/v injectable.
4. Ajouter lentement le volume total de la solution Simponi I.V. au flacon ou au sac pour perfusion de 100 mL. Remuer doucement.
5. Avant la perfusion, examiner visuellement les produits médicaux à usage parentéral à la recherche de toute particule ou d'une coloration anormale. Ne pas utiliser la solution si des particules opaques, une coloration anormale ou des corps étrangers sont visibles.
6. Utiliser uniquement un nécessaire à perfusion doté d'un filtre en ligne stérile apyrogène et à faible fixation protéinique (dimension des pores : 0,22 µm ou moins). Si une partie de la solution pour perfusion n'est pas utilisée, ne pas la conserver pour réutilisation.
7. Ne pas administrer Simponi I.V. en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse puisqu'aucune étude sur la compatibilité biochimique et physique de Simponi I.V. avec d'autres agents n'a été réalisée.
8. Administrer la solution diluée en perfusion sur une période de 30 minutes (+/- 10 minutes). La perfusion de la solution diluée doit être complétée dans les 6 heures suivant la préparation.
9. Jeter tout produit inutilisé ou déchet conformément aux exigences locales.

#### **4.5 Dose oubliée**

Les patients qui oublient une dose de Simponi doivent être avisés de s'injecter la dose en question aussitôt qu'ils s'en rendent compte, puis de s'injecter la prochaine dose en suivant le schéma posologique établi (voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT](#), auto-injecteur et seringue préremplie).

## **5 SURDOSAGE**

La dose maximale tolérée de golimumab n'a pas été établie chez l'humain. Dans le cadre d'une étude clinique, des doses uniques pouvant atteindre 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse sans qu'on observe d'effet toxique nécessitant de limiter la dose. En cas de surdosage, on recommande de surveiller chez le patient d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et d'instaurer sur-le-champ le traitement symptomatique qui s'impose.

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

## **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit,

comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

**Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / concentrations / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (SC)	Auto-injecteur SmartJect® de 50 mg / 0,5 mL	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80, sorbitol, eau pour préparations injectables
	Seringue préremplie de 50 mg / 0,5 mL	
	Auto-injecteur SmartJect® de 100 mg / 1,0 mL	
	Seringue préremplie de 100 mg / 1,0 mL	
Perfusion intraveineuse (IV)	Fiole de 50 mg / 4,0 mL	L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80, sorbitol, eau pour préparations injectables

Simponi et Simponi I.V ne contiennent pas d'agent de conservation.

### Simponi

Simponi est offert en solution stérile à usage unique dans une seringue en verre de type 1 munie d'une aiguille fixe en acier inoxydable. La seringue est renfermée dans un auto-injecteur à usage unique ou elle est munie d'un dispositif de protection passif. Pour empêcher que la solution ne s'écoule par l'aiguille et pour protéger l'aiguille durant sa manipulation avant l'administration du médicament, la seringue est munie d'un bouchon enrobé et l'aiguille est recouverte d'un embout protecteur d'aiguille. L'aiguille fixe est une aiguille 27G à 5 biseaux, d'un demi-pouce, en acier inoxydable. Les embouts protecteurs d'aiguille sont fabriqués à partir d'un caoutchouc naturel sec contenant du latex (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Réactions allergiques**, Sensibilité au latex).

### Auto-injecteur

- Chaque auto-injecteur à usage unique de 50 mg contient 50 mg de golimumab dans un volume de 0,5 mL.
- Chaque auto-injecteur à usage unique de 100 mg contient 100 mg de golimumab dans un volume de 1 mL.

Simponi est offert en solution stérile dans une seringue en verre de type 1 munie d'une aiguille fixe en acier inoxydable. Cette seringue est renfermée dans un auto-injecteur à usage unique. Les embouts protecteurs d'aiguille sont fabriqués à partir d'un caoutchouc naturel sec qui

contient du latex (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Réactions allergiques**, Sensibilité au latex).

Simponi est offert en boîtes de 1 auto-injecteur à usage unique.

Simponi se présente dans un emballage en carton.

### **Seringue préremplie**

- Chaque seringue préremplie à usage unique de 50 mg contient 50 mg de golimumab dans un volume de 0,5 mL.
- Chaque seringue préremplie à usage unique de 100 mg contient 100 mg de golimumab dans un volume de 1 mL.

Simponi est offert en solution stérile dans une seringue en verre de type 1 munie d'une aiguille fixe en acier inoxydable. Les embouts protecteurs d'aiguille sont fabriqués à partir d'un caoutchouc naturel sec qui contient du latex (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Réactions allergiques**, Sensibilité au latex).

Simponi est offert en boîtes de 1 seringue préremplie à usage unique.

Simponi se présente dans un emballage en carton.

### **Simponi I.V.**

Simponi I.V. est offert en solution stérile pour perfusion intraveineuse dans une fiole à usage unique de 4 mL (50 mg - 12,5 mg/mL).

Simponi I.V. se présente dans un emballage en carton.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### ***Infections***

Des infections bactériennes (y compris sepsis et pneumonie), mycobactériennes (tuberculose), fongiques invasives et opportunistes, dont certaines à issue fatale, ont été signalées chez des patients recevant un inhibiteur du TNF, y compris le golimumab. Les patients ont fréquemment présenté une maladie disséminée plutôt que localisée. Certaines de ces infections graves sont survenues chez des personnes recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pouvait les prédisposer aux infections.

Simponi/Simponi I.V. ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection active importante sur le plan clinique. Il faut user de prudence avant de prescrire Simponi/Simponi I.V. à des patients atteints d'une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes. Les patients doivent être informés des facteurs de risque d'infection et éviter, si possible, toute exposition à de tels facteurs.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite avant, durant et après un traitement par le golimumab dans le but de détecter toute infection, y compris la tuberculose. Étant donné que l'élimination du golimumab pourrait prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit se poursuivre durant toute cette période. Il faut mettre fin au traitement par Simponi/Simponi I.V. si le patient contracte une infection grave ou un sepsis.

### Tuberculose

Avant d'entreprendre un traitement par Simponi/Simponi I.V., il faut évaluer les facteurs de risque de tuberculose chez le patient (y compris un contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose active). Il faut également s'assurer que le patient n'est pas atteint de la forme latente de l'infection. En cas de tuberculose latente, le traitement par Simponi/Simponi I.V. ne doit être instauré qu'après avoir commencé le traitement de cette infection.

Il faut envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Simponi/Simponi I.V. chez les patients qui ont déjà été atteints de tuberculose active ou latente et dont un traitement adéquat ne peut être confirmé.

Les tests de dépistage de la tuberculose latente peuvent entraîner des résultats faussement négatifs, notamment chez des patients immunodéprimés ou gravement malades. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque importants de tuberculose, il faut envisager un traitement contre la forme latente de la tuberculose avant d'entreprendre un traitement par Simponi/Simponi I.V., même en cas de 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 avoir consulté un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose et après avoir soupesé le risque associé à la tuberculose latente et le risque associé au traitement antituberculeux.

Chez les patients recevant Simponi/Simponi I.V., la tuberculose s'est fréquemment présentée sous forme de maladie disséminée ou extrapulmonaire. Des cas de tuberculose active ont été observés chez des patients traités par Simponi/Simponi I.V. pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par Simponi/Simponi I.V. doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de tuberculose active, y compris les patients ayant eu un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente, les patients en cours de traitement contre la tuberculose latente ou les patients qui ont déjà reçu un traitement contre la tuberculose.

### Infections opportunistes

Des infections opportunistes causées par des organismes bactériens, mycobactériens, fongiques invasifs, viraux ou parasites, notamment aspergillose, blastomycose, candidose, coccidioïdomycose, histoplasmosse, légionellose, listériose, pneumocystose et tuberculose ont été signalées lors de traitements par des inhibiteurs du TNF. Les patients ont plus souvent présenté la forme disséminée plutôt que localisée de la maladie.

Avant d'instaurer ou de continuer un traitement par Simponi/Simponi I.V., il importe de bien peser les risques et avantages d'un tel traitement chez les patients ayant résidé ou voyagé dans des régions où des infections fongiques invasives, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sévissent à l'état endémique.

Une infection fongique invasive doit être suspectée si un patient à risque traité par Simponi/Simponi I.V. présente une affection systémique grave. Les infections fongiques invasives peuvent parfois se présenter sous la forme disséminée plutôt que localisée. De plus, les tests de dépistage de l'antigène et des anticorps donnent quelquefois des résultats négatifs chez certains patients atteints d'une infection active. Un traitement antifongique empirique approprié doit être envisagé en attendant le bilan diagnostique. La décision d'administrer un traitement antifongique empirique doit être prise, si possible, après avoir consulté un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives et après avoir soupesé le risque associé à une infection fongique grave par rapport aux risques associés au traitement antifongique.

#### Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Comme cela a été rapporté avec d'autres immunosuppresseurs, les inhibiteurs du TNF, y compris le golimumab, ont été associés à la réactivation du VHB chez des patients qui étaient des porteurs chroniques du virus (c.-à-d. séropositifs pour l'antigène de surface). Dans certains cas, la réactivation du VHB survenue parallèlement au traitement par un inhibiteur du TNF s'est avérée fatale. La majorité des cas rapportés ont été observés chez des patients qui recevaient un traitement immunosuppresseur en concomitance. Le dépistage d'une infection par le VHB est nécessaire avant d'instaurer un traitement par des immunosuppresseurs, y compris Simponi/Simponi I.V. Chez les patients séropositifs pour l'antigène de surface du VHB, il est recommandé de consulter un médecin spécialiste du traitement de l'hépatite B. Avant l'instauration du traitement par Simponi/Simponi I.V., les patients porteurs chroniques du VHB doivent être évalués de manière appropriée et surveillés tout au long du traitement ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement.

#### ***Administration concomitante avec de l'anakinra***

Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi concomitant de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine-1) et de l'éta nercept (un autre inhibiteur du TNF), des infections graves ont été signalées, avec un risque accru de neutropénie et sans bienfaits cliniques supplémentaires. En raison de la nature des événements indésirables observés avec ce traitement d'association, l'emploi concomitant de l'anakinra et d'autres inhibiteurs du TNF pourrait également occasionner des toxicités similaires. Par conséquent, l'association de Simponi/Simponi I.V. et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### ***Administration concomitante avec de l'abatacept***

Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'inhibiteurs du TNF et d'abatacept, comparativement à l'administration d'inhibiteurs du TNF seuls, a été associée à un plus grand risque d'infection, y compris des infections graves, sans avantage clinique supplémentaire. En raison de la nature des événements indésirables observés avec ce traitement d'association, il n'est pas recommandé d'administrer Simponi/Simponi I.V. en concomitance avec l'abatacept (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### ***Administration concomitante avec d'autres agents biologiques***

Il n'existe pas suffisamment de données sur l'utilisation concomitante de golimumab et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections que Simponi/Simponi I.V. Il n'est pas

recommandé d'utiliser Simponi/Simponi I.V. en concomitance avec ces agents biologiques parce qu'il pourrait y avoir un risque accru d'infection.

### ***Changement d'agent biologique***

Lorsque les patients changent d'agent biologique, ils doivent rester sous surveillance, car le chevauchement des activités biologiques pourrait augmenter davantage le risque d'infection.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

On ignore à ce jour si le traitement par un inhibiteur du TNF joue un rôle dans la survenue d'affections malignes. Il faut user de prudence avant de prescrire un traitement par un inhibiteur du TNF à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre un tel traitement en cas de survenue d'une affection maligne.

### ***Affections malignes chez les patients pédiatriques***

Des affections malignes, parfois fatales, ont été signalées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient un traitement par des inhibiteurs du TNF (patients  $\leq 18$  ans lors de l'instauration du traitement), classe de médicaments dont fait partie le golimumab. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes, y compris des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Les autres cas étaient des affections malignes diverses, dont certaines affections malignes rares généralement associées à une immunosuppression, et des affections malignes généralement absentes chez les enfants et les adolescents. Les affections malignes sont survenues après un délai médian de 30 mois (fourchette de 1 à 84 mois) après la première dose d'un inhibiteur du TNF. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs, comme le méthotrexate, l'azathioprine, ou la 6-mercaptopurine, en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation du produit et proviennent de diverses sources, y compris des registres et des rapports spontanés après commercialisation.

### ***Lymphome***

Dans les volets contrôlés des essais cliniques portant sur tous les inhibiteurs du TNF, y compris Simponi, un plus grand nombre de cas de lymphomes a été observé chez les patients sous un traitement anti-TNF par comparaison aux témoins. Durant les essais cliniques de phases II et III sur Simponi dans la PR, le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondylarthrite ankylosante (SA), l'incidence de lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que le taux escompté dans la population générale. Les personnes atteintes de PR ou d'autres maladies inflammatoires chroniques, notamment celles dont la maladie est très active et/ou qui sont exposées depuis longtemps à des immunosuppresseurs, pourraient être davantage à risque de développer un lymphome que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF.

De rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (LHSLT) ont été signalés chez des patients traités par d'autres inhibiteurs du TNF après commercialisation. Il s'agit d'un type rare de lymphome à lymphocytes T qui évolue très rapidement et qui est généralement fatal. Presque tous ces cas ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse (CU). La majorité de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes

de sexe masculin. Presque tous ces patients recevaient un traitement par de l'azathioprine (AZA) ou de la 6-mercaptopurine (6-MP) en concomitance avec un inhibiteur du TNF au moment du diagnostic ou auparavant. Le risque de l'association d'AZA ou de 6-MP avec Simponi doit être évalué soigneusement. Un risque d'apparition de LHSLT ne peut être exclu chez les patients traités avec des inhibiteurs du TNF.

### ***Leucémie***

Des cas de leucémie aiguë et chronique ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs du TNF, y compris Simponi/Simponi I.V., dans le traitement de la PR et d'autres indications. Même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF, les patients atteints de PR peuvent présenter un risque plus élevé de leucémie (environ deux fois plus important) que la population générale.

### ***Affections malignes autres qu'un lymphome***

Dans les volets contrôlés des essais cliniques de phases II et III sur Simponi dans la PR, le RP, la SA et la CU et des essais cliniques de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des affections malignes autres que le lymphome (à l'exclusion des cas de cancer de la peau non mélanique) a été comparable chez les patients recevant Simponi et chez les sujets témoins.

Lors d'un essai clinique exploratoire évaluant l'emploi de Simponi chez des patients atteints d'asthme grave persistant, un plus grand nombre d'affections malignes a été observé chez les patients traités par Simponi en comparaison aux témoins. La portée de ce résultat demeure inconnue.

### ***Dysplasie/carcinome du côlon***

On ignore si le traitement par Simponi influe sur le risque d'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon. Tous les patients atteints de colite ulcéreuse qui présentent un risque accru de dysplasie ou de carcinome du côlon (par exemple, les patients atteints depuis longtemps de colite ulcéreuse ou de cholangite sclérosante primaire), ou qui ont des antécédents de dysplasie ou de carcinome du côlon doivent se soumettre à des tests réguliers de dépistage d'une dysplasie avant l'instauration du traitement et tout au long de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et la réalisation de biopsies selon les recommandations locales. Chez les patients traités par Simponi/Simponi I.V. dont le diagnostic de dysplasie est récent, il importe de soupeser soigneusement les risques et avantages du traitement pour chacun d'entre eux, afin de déterminer si le traitement doit être poursuivi.

### ***Cancer 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 le golimumab (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Un examen périodique de la peau est recommandé pour tous les patients, notamment ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer de la peau.

## **Appareil cardiovasculaire**

### ***Insuffisance cardiaque congestive (ICC)***

L'aggravation de cas d'ICC ainsi que la survenue de nouveaux cas ont été signalées lors de l'emploi d'inhibiteurs du TNF, y compris le golimumab. Certains cas ont été mortels. Des cas d'ICC ont été signalés chez des patients traités par Simponi/Simponi I.V. qui présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires connus. Dans plusieurs essais exploratoires portant sur d'autres inhibiteurs du TNF dans le traitement de l'ICC, la proportion de patients ayant présenté des exacerbations d'une ICC nécessitant une hospitalisation ou ayant un taux de mortalité plus élevé était plus importante chez les patients traités par un inhibiteur du TNF. Simponi/Simponi I.V. n'a pas été évalué chez des patients atteints d'ICC. Simponi/Simponi I.V. doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Si la décision d'administrer Simponi/Simponi I.V. à des patients atteints d'insuffisance cardiaque est prise, ceux-ci devront faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement et il faudra interrompre l'administration de Simponi/Simponi I.V. en cas d'apparition de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation de symptômes préexistants.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude concernant les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Simponi/Simponi I.V. pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements pourraient survenir à la suite de l'administration de Simponi/Simponi I.V.

## **Système sanguin et lymphatique**

### ***Réactions hématologiques***

Des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie, d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de thrombopénie ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF, y compris le golimumab. Lors d'études cliniques, des cas de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et de thrombopénie ont été signalés chez des patients sous Simponi I.V. Il faut user de prudence dans le cas de patients traités par Simponi/Simponi I.V. qui ont des antécédents de cytopénies significatives ou qui présentent actuellement de tels déficits. Il faut conseiller à tous les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (p. ex. fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur) d'obtenir des soins médicaux immédiatement. L'arrêt du traitement par Simponi/Simponi I.V. doit être envisagé chez les patients présentant d'importantes anomalies hématologiques confirmées.

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

### ***Altération de la fonction hépatique***

Aucune étude spécifique sur Simponi/Simponi I.V. n'a été menée chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique. Simponi/Simponi I.V. doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

## **Systeme Immunitaire**

### ***Immunosuppression***

Il est possible que les inhibiteurs du TNF, y compris le golimumab, agissent sur les défenses de l'hôte contre les infections et les affections malignes, puisque le TNF agit comme un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires. Dans le cadre d'études de phase I sur la PR, l'évaluation de 81 patients n'a montré aucune différence importante des réponses aux antigènes d'hypersensibilité retardée entre les sujets sous Simponi et ceux sous placebo. L'incidence du traitement par le golimumab sur la survenue et l'évolution des affections malignes ainsi que sur les infections actives et/ou chroniques demeure encore mal comprise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### ***Immunisations***

#### Vaccins vivants/agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par Simponi/Simponi I.V. peuvent recevoir des vaccins, à l'exception des vaccins vivants.

Chez les patients sous traitement par un anti-TNF, nous ne disposons que de données limitées sur la réponse à la vaccination par vaccins vivants et sur les infections consécutives à l'administration de tels vaccins. Le recours aux vaccins vivants pourrait entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants en concomitance avec Simponi/Simponi I.V.

D'autres agents infectieux thérapeutiques, tels que des bactéries vivantes atténuées (p. ex. l'instillation intravésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est donc déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en concomitance avec Simponi/Simponi I.V.

#### Vaccins non vivants

Dans le cadre d'une étude de phase III portant sur des patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP) traités par Simponi auxquels on a administré un vaccin antipneumococcique de type polysaccharidique, les patients ont obtenu une réaction immunitaire efficace déclenchée par les lymphocytes B. Une proportion semblable de patients atteints de RP traités par Simponi ou non ont au moins doublé leurs titres d'anticorps. Parmi les patients traités par Simponi et les patients du groupe témoin, la proportion de patients ayant répondu au vaccin antipneumococcique a été plus faible chez ceux qui avaient reçu en plus un traitement par le méthotrexate (MTX) par comparaison aux patients qui n'avaient pas reçu ce dernier. Dans l'ensemble, les données indiquent que Simponi ne supprime pas la réponse immunitaire humorale au vaccin antipneumococcique.

### ***Processus auto-immuns***

Le traitement par les inhibiteurs du TNF, y compris le golimumab, peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, dans de rares cas, l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par

Simponi/Simponi I.V., il faut mettre fin au traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Immunitaire, Auto-anticorps](#)).

Des cas d'hépatite auto-immune ont été rapportés avec d'autres agents de la classe des anti-TNF $\alpha$ .

### ***Patients pédiatriques***

Dans la mesure du possible, il est recommandé de mettre à jour tous les vaccins des patients pédiatriques conformément aux lignes directrices en vigueur relatives à la vaccination avant d'instaurer un traitement par Simponi I.V.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Il n'existe aucune interférence connue entre le traitement par Simponi/Simponi I.V. et les épreuves de laboratoire.

### **Système nerveux**

#### ***Troubles de démyélinisation***

L'administration d'inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont le golimumab fait partie, a été associée à l'apparition ou l'exacerbation de troubles de démyélinisation du système nerveux central (SNC), dont la sclérose en plaques et la névrite optique, ainsi que des troubles de démyélinisation du système nerveux périphérique, dont le syndrome de Guillain-Barré. Dans les essais cliniques, des cas de démyélinisation du système nerveux central, de sclérose en plaques et de polyneuropathie démyélinisante du système nerveux périphérique ont été rapportés chez des patients traités par Simponi et Simponi I.V. Les prescripteurs doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser un inhibiteur du TNF, y compris Simponi/Simponi I.V., chez les patients atteints de troubles de démyélinisation du système nerveux central ou périphérique. Ils doivent interrompre le traitement par Simponi/Simponi I.V. si de tels troubles se manifestent.

### **Considérations périopératoires**

#### ***Interventions chirurgicales***

Les données sur l'innocuité du traitement par Simponi/Simponi I.V. chez les patients qui ont subi des interventions chirurgicales, y compris l'arthroplastie, sont limitées. La longue demi-vie de ce médicament doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est envisagée. Le patient qui doit subir une chirurgie alors qu'il reçoit Simponi/Simponi I.V. doit être surveillé de près pour déceler tout signe d'infection, et des mesures appropriées doivent être prises le cas échéant.

## **Fonction rénale**

### ***Altération de la fonction rénale***

Aucune étude spécifique sur Simponi/Simponi I.V. n'a été menée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale.

## **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

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

- **Fertilité**

On ignore si le golimumab peut avoir un effet néfaste sur la fertilité chez l'humain.

## **Sensibilité et résistance**

### ***Réactions allergiques***

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques (p. ex. éruptions cutanées, urticaire et, rarement, anaphylaxie et réactions évoquant la maladie sérique) ont été observées chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF. Après la commercialisation du produit, des réactions générales graves d'hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques) ont été rapportées à la suite de l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après l'administration de la première dose de Simponi. Si une réaction allergique ou anaphylactique grave survient, le traitement par Simponi/Simponi I.V. doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.

#### Sensibilité au latex

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie et de la seringue préremplie dans l'auto-injecteur contiennent du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes qui présentent une sensibilité au latex.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes. On ignore si Simponi/Simponi I.V. peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut agir sur la capacité de reproduction. Simponi/Simponi I.V. ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. À la suite d'un traitement par un autre anticorps monoclonal anti-TNF pendant la grossesse, la présence de l'anticorps a été détectée pendant une période allant jusqu'à six mois dans le sérum du nourrisson dont la mère avait été traitée par cet anticorps. Par conséquent, ces nourrissons pourraient présenter un risque accru

d'infection. L'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés au golimumab *in utero* n'est pas recommandée dans les six mois suivant la dernière injection de golimumab administrée à la mère pendant sa grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En outre, lors d'études de toxicité sur le développement animal menées chez des macaques de Buffon, le golimumab a été détecté dans le sérum des petits des macaques après une exposition *in utero*, ce qui indique le transfert transplacentaire du golimumab (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel humain ou absorbé dans l'organisme de l'enfant après ingestion. Puisque de nombreux médicaments et des immunoglobulines sont excrétés dans le lait humain, et puisqu'il y a un potentiel d'effets indésirables liés à Simponi/Simponi I.V. chez les nourrissons allaités, les femmes ne doivent pas allaiter durant un traitement par le golimumab ni pendant au moins 6 mois après. Une décision doit être prise quant à la cessation de l'allaitement ou à l'arrêt du médicament, selon l'importance du médicament pour la santé de la mère.

Dans une étude de toxicologie sur le développement animal menée chez des macaques de Buffon, le golimumab a été détecté dans le lait maternel (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.3 Enfants et adolescents

#### Enfants et adolescents (< 18 ans)

##### Simponi

L'innocuité et l'efficacité de Simponi n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans et moins.

##### Simponi I.V.

L'innocuité et l'efficacité de Simponi I.V. ont été évaluées au cours d'une étude ouverte multicentrique menée auprès de 127 enfants et adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'AJIp active.

L'innocuité et l'efficacité de Simponi I.V. chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies dans le traitement de l'AJIp. L'innocuité et l'efficacité de Simponi I.V. chez les enfants et les adolescents dans les indications autres que l'AJIp n'ont pas été établies.

### 7.1.4 Personnes âgées

#### Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans le cadre des essais de phase III sur Simponi dans la PR, le RP et la SA, et de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, aucune différence globale n'a été signalée quant aux événements indésirables (ÉI), aux événements indésirables graves et aux infections graves chez des patients âgés de 65 ans et plus qui ont reçu Simponi/Simponi I.V. comparativement aux patients plus jeunes. Dans les essais de phase III sur Simponi I.V. dans le RP et la SA, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus était insuffisant pour déterminer si la réponse au traitement de ces derniers différait de celle des sujets âgés de 18 à 65 ans. La population des études cliniques portant sur l'emploi de Simponi contre la CU ne comptait pas assez de sujets

de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des patients âgés de 18 à 65 ans. Comme les infections sont plus fréquentes dans la population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés. L'essai portant sur la nr-Ax SpA ne comptait aucun patient âgé de 65 ans et plus.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Il existe des données d'innocuité tirées d'essais sur le golimumab, incluant des essais cliniques de phase III sur Simponi I.V. et de phase II et III sur Simponi, menés auprès de 6 161 patients traités par Simponi I.V. ou Simponi, dont 3 090 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), 634 atteints de rhumatisme psoriasique (RP), 768 atteints de spondylarthrite ankylosante (SA), 193 atteints de spondylarthrite axiale non radiographique (nr-Ax SpA) active, 1 240 atteints de colite ulcéreuse (CU) et 231 atteints d'asthme grave persistant.

Les trois essais sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA comptaient 539 patients dans le groupe témoin et 740 dans le groupe Simponi I.V.

Lors des essais sur la CU, 16 % des patients sous Simponi ont présenté un ou plusieurs événements indésirables graves (EIG) au cours des 54 semaines de traitement. Les EIG les plus fréquents étaient la colite ulcéreuse (7,6 %), l'anémie (0,6 %) et l'appendicite (0,3 %). La proportion de sujets présentant des EIG était plus élevée dans le groupe sous traitement d'entretien par Simponi à 100 mg (16 %) que dans le groupe sous traitement d'entretien par le golimumab à 50 mg (8 %) et dans le groupe placebo (8 %).

Pendant la période contrôlée des essais sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA (jusqu'à la semaine 16 dans la SA et jusqu'à la semaine 24 dans la PR et le RP), la proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave a été de 3,8 % chez les sujets recevant Simponi I.V. (données combinées) et de 2,4 % chez ceux recevant le placebo. L'effet indésirable grave le plus fréquent chez les patients traités par Simponi I.V. a été la pneumonie (0,3 %).

L'infection des voies respiratoires supérieures était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé lors de la période contrôlée des essais de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, celle-ci étant survenue chez 5 % des patients sous Simponi I.V. comparativement à 4 % des patients du groupe témoin. L'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite étaient les effets indésirables le plus fréquemment signalés lors des essais de phase III sur Simponi dans la PR, le RP et la SA (données combinées) au cours des 16 premières semaines de traitement, celles-ci étant survenues chez 7 et 6 % des patients traités par Simponi comparativement à 6 et 5 % des patients du groupe témoin, respectivement. Lors des essais contrôlés de phase II et III sur la CU, la rhinopharyngite était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé au cours des 6 premières semaines de traitement, celle-ci étant survenue chez 2,5 % des patients traités par Simponi comparativement à 2,9 % des patients du groupe témoin.

Dans l'essai de phase III portant sur la nr-Ax SpA, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié et la fréquence/l'incidence des effets indésirables était comparable à celle observée chez les patients atteints de PR, RP, SA et CU.

En général, le profil d'innocuité global était semblable chez les patients sous Simponi I.V. et ceux sous Simponi.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

### PR, SA et RP

Le [Tableau 3](#) résume les effets indésirables du médicament survenus à un taux égal ou supérieur à 1 % dans les groupes sous Simponi, et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo, au cours de la période contrôlée par placebo des études de phase III sur Simponi dans la PR, la SA et le RP, respectivement.

**Tableau 3 : Effets indésirables du médicament signalés par  $\geq 1$  % des patients dans le cadre des essais de phase III sur la PR, le RP et la SA au cours des 16 premières semaines de traitement<sup>a</sup>**

	Placebo $\pm$ ARMM	Simponi $\pm$ ARMM
Patients traités	639	1659
Effet indésirable		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	6 (0,9 %)	20 (1,2 %)
<b>Troubles des systèmes nerveux central et périphérique</b>		
Étourdissements	7 (1,1 %)	32 (1,9 %)
Paresthésie	3 (0,5 %)	27 (1,6 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Constipation	2 (0,3 %)	18 (1,1 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Réaction au site d'injection (érythème, urticaire, induration, douleur, ecchymose, prurit, irritation, paresthésie au site d'injection)	14 (2,2 %)	97 (5,8 %)
Réaction allergique sans gravité	7 (1,1 %)	24 (1,4 %)
Pyrexie	4 (0,6 %)	20 (1,2 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection bactérienne (p. ex. cellulite)	6 (0,9 %)	24 (1,4 %)
Bronchite	9 (1,4 %)	31 (1,9 %)
Sinusite	8 (1,3 %)	27 (1,6 %)
Infection fongique superficielle	8 (1,3 %)	31 (1,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)	84 (13,1 %)	258 (15,6 %)
Infection virale (p. ex. grippe et herpès)	20 (3,1 %)	75 (4,5 %)

	Placebo ± ARMM	Simponi ± ARMM
<b>Investigations</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	18 (2,8 %)	58 (3,5 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	10 (1,6 %)	44 (2,7 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie	4 (0,6 %)	18 (1,1 %)
Éruption cutanée	16 (2,5 %)	49 (3,0 %)
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	10 (1,6 %)	51 (3,1 %)

<sup>a</sup> Les patients peuvent avoir pris en concomitance du MTX, de la sulfasalazine, de l'hydroxychloroquine, une faible dose de corticostéroïde (≤ 10 mg de prednisone/jour ou l'équivalent) et/ou des AINS pendant les études.

Le [Tableau 4](#) résume les effets indésirables du médicament survenus à un taux égal ou supérieur à 1 % dans les groupes Simponi I.V. ± MTX, et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo ± MTX au cours de la période contrôlée par placebo des essais de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA à une dose de 2 mg/kg.

**Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés par ≥ 1 % des patients sous Simponi I.V. et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo au cours des 24 premières semaines de traitement dans les essais de phase III sur la PR (GO-FURTHER) et sur le RP (GO-VIBRANT) et au cours des 16 premières semaines de traitement dans l'essai sur la SA (GO-ALIVE)**

	Placebo ± MTX	Simponi I.V. ± MTX
Patients traités	539	740
Effet indésirable		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Diminution du nombre de neutrophiles	5 (0,9 %)	13 (1,8 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures (infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)	46 (8,5 %)	96 (13,0 %)
Infection virale (p. ex. grippe et herpès)	20 (3,7 %)	37 (5,0 %)
Bronchite	6 (1,1 %)	13 (1,8 %)
Sinusite	5 (0,9 %)	13 (1,8 %)
<b>Investigations</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12 (2,2 %)	33 (4,5 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	8 (1,5 %)	20 (2,7 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	11 (2,0 %)	26 (3,5 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruption cutanée	2 (0,4 %)	14 (1,9 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Pyrexie	3 (0,6 %)	10 (1,4 %)

Dans le cadre d'un autre essai de phase III sur l'administration du golimumab par voie intraveineuse dans la PR, comportant un schéma posologique différent (2 mg/kg et 4 mg/kg

toutes les 12 semaines), la cause la plus fréquente de décès parmi les patients traités par Simponi I.V. a été un événement cardiovasculaire (3 décès sur 8; 2 sujets du groupe à 4 mg/kg et 1 sujet du groupe à 2 mg/kg). Par ailleurs, le profil d'innocuité global a été comparable à celui observé avec Simponi I.V. administré à la dose de 2 mg/kg aux semaines 0 et 4, et toutes les 8 semaines par la suite.

### Colite ulcéreuse (CU)

Le [Tableau 5](#) résume les effets indésirables du médicament survenus à un taux égal ou supérieur à 1 % dans les groupes sous Simponi, et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo, au cours de la période contrôlée par placebo des études de phase III sur la CU.

**Tableau 5 : Effets indésirables du médicament signalés par  $\geq 1$  % des patients dans les essais cliniques sur Simponi dans la colite ulcéreuse**

<b>Effets indésirables du médicament signalés par <math>\geq 1</math> % des patients de l'étude PURSUIT-Induction jusqu'à la semaine 6</b>			
<b>Patients traités</b>	<b>Placebo (n = 330)</b>	<b>Golimumab à 200/100 mg (n = 331)</b>	
<b>Effet indésirable du médicament</b>			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie	7 (2,1 %)	9 (2,7 %)	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Réaction au site d'injection	3 (0,9 %)	10 (3,0 %)	
<b>Infections et infestations</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (5,2 %)	19 (5,7 %)	
<b>Effets indésirables du médicament signalés par <math>\geq 1</math> % des patients de l'étude PURSUIT-Maintenance jusqu'à la semaine 54</b>			
<b>Patients traités</b>	<b>Placebo (n = 285)</b>	<b>Golimumab à 100 mg (n = 946)</b>	<b>Golimumab à 50 mg (n = 154)</b>
<b>Effet indésirable du médicament</b>			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie	3 (1,1 %)	43 (4,5 %)	4 (2,6 %)
Leucopénie	5 (1,8 %)	25 (2,6 %)	3 (1,9 %)
Auto-anticorps positifs	6 (2,1 %)	31 (3,3 %)	6 (3,9 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Constipation	3 (1,1 %)	15 (1,6 %)	2 (1,3 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Pyrexie	8 (2,8 %)	35 (3,7 %)	6 (3,9 %)
<b>Infections et infestations</b>			

Abcès	4 (1,4 %)	15 (1,6 %)	2 (1,3 %)
Bronchite	5 (1,8 %)	17 (1,8 %)	6 (3,9 %)
Sinusite	7 (2,5 %)	28 (3,0 %)	6 (3,9 %)
Infection fongique superficielle	4 (1,4 %)	11 (1,2 %)	7 (4,5 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	36 (12,6 %)	208 (22,0 %)	36 (23,4 %)
Infection virale	18 (6,3 %)	57 (6,0 %)	13 (8,4 %)
<b>Investigations</b>			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	4 (1,4 %)	15 (1,6 %)	3 (2,0 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	3 (1,1 %)	8 (0,8 %)	5 (3,2 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Éruption cutanée	9 (3,2 %)	36 (3,8 %)	10 (6,5 %)

### **Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables du médicament n'apparaissant pas dans les tableaux ci-dessus et qui se sont produits chez  $\geq 1$  % des patients traités par le golimumab après la période contrôlée par placebo comprenaient les événements suivants mentionnés ci-dessous :

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : leucopénie (y compris neutropénie)

*Infections et infestations* : infection des voies respiratoires inférieures (pneumonie)

### **Décès**

Dans le cadre des études contrôlées par placebo de phase II et III portant sur Simponi dans la PR, le RP, la SA et l'asthme grave persistant, on a signalé 1 décès (0,13 %) parmi les 753 patients du groupe placebo et 5 décès (0,25 %) parmi les 2 024 patients du groupe Simponi (données regroupées). La cause de décès la plus fréquente chez les patients traités par Simponi (2/5, soit 40 %) était le sepsis. Dans le cadre des études contrôlées et non contrôlées de phase II et III portant sur la PR, le RP et la SA, d'une durée approximative de 3 ans, on a signalé 21 décès parmi les 2 363 patients ayant reçu au moins une dose de Simponi sur une période d'exposition de 5 714 années-patients (0,37 par 100 années-patients) et un décès parmi les patients ayant reçu le placebo sur une période d'exposition de 344 années-patients (0,29 par 100 années-patients). La cause de décès connue la plus fréquente chez les patients traités par Simponi pendant approximativement 3 ans (3 patients sur 21, soit 14 %) a été le cancer du poumon.

Parmi 1 233 patients atteints de CU et traités avec au moins une dose de Simponi sur une période d'exposition de 1 080 années-patients, 4 décès sont survenus au cours des 54 semaines de traitement (0,37 par 100 années-patients). Les causes des décès étaient les suivantes : sepsis (2 sujets), tuberculose (1 sujet) et insuffisance cardiaque congestive (1 sujet). Aucun décès n'est survenu parmi les sujets du groupe placebo (n = 407).

Parmi 599 patients atteints de CU et traités avec au moins une dose de Simponi lors de l'étude de prolongation (semaines 54 à 228), 7 décès ont été signalés (0,44 par 100 années-patients). La cause de décès la plus fréquente était le cancer (colorectal [2 sujets] ou de la vésicule biliaire). Parmi 96 patients atteints de CU recevant le placebo, 1 est décédé (0,95 par 100 années-patients).

Au cours de la période contrôlée des études de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, 3 décès sont survenus chez des patients du groupe placebo. Aucun décès n'a été signalé chez les patients du groupe Simponi I.V. Dans les volets contrôlés et non contrôlés de ces études, 3 décès sont survenus parmi les 539 patients du groupe placebo (suivi médian de 0,40 an) et 5 décès parmi les 1 028 patients du groupe Simponi I.V. (données regroupées) (suivi médian de 1,2 an).

### **Réactions au site d'injection**

Au cours de la période contrôlée des essais pivots, 5,1 % (123/2 392) des patients traités par le golimumab ont présenté des réactions au site d'injection, comparativement à 2,0 % (19/969) des patients du groupe témoin. Dans la plupart des cas, les réactions au site d'injection étaient légères et modérées, et la manifestation la plus fréquente était l'érythème.

Lors des essais contrôlés et non contrôlés de phase III portant sur la PR, le RP et la SA, 12,4 % des patients traités par Simponi (8,6 % dans le groupe recevant la dose de 50 mg) ont présenté des réactions au site d'injection au cours d'une période d'environ 3 ans. Dans les essais pivots contrôlés sur la PR, le RP, la SA et l'asthme grave persistant, ainsi que dans les essais de phase II et III sur la CU, aucun patient traité par le golimumab n'a présenté de réaction anaphylactique jugée liée au golimumab.

### **Réactions à l'administration**

Au cours de la période contrôlée des essais pivots sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, 0,2 % des patients du groupe placebo et 2,8 % des patients traités par le golimumab ont présenté une réaction liée à la perfusion. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ont été les éruptions cutanées et les maux de tête. Aucune réaction grave liée à la perfusion n'a été signalée.

### **Affections malignes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cancérogenèse et mutagenèse)**

#### Lymphome

L'incidence de lymphomes chez les patients traités par le golimumab au cours des essais pivots était plus élevée que le taux escompté dans la population générale. Dans les volets contrôlés et non contrôlés de ces essais cliniques, dont le suivi médian allait jusqu'à 3 ans, l'incidence de lymphomes était plus élevée chez les patients recevant la dose de 100 mg de golimumab que chez ceux recevant la dose de 50 mg. Ces résultats pourraient être biaisés par le faible nombre d'événements, la méthodologie des études de phase III et la durée variable du suivi d'un groupe de traitement à l'autre. La plupart des cas de lymphomes sont survenus au cours de l'étude de phase II sur la PR à laquelle participaient des patients ayant déjà été traités par des inhibiteurs du TNF, qui étaient malades depuis plus longtemps et chez qui la maladie était plus réfractaire. Les patients atteints de PR ou d'autres maladies inflammatoires chroniques, et notamment ceux dont la maladie est très active et/ou qui sont exposés depuis longtemps à des traitements immunosuppresseurs, pourraient présenter un risque plus élevé de lymphome que la population générale (risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF. Aucun cas de lymphome n'a été signalé au cours des volets contrôlés et non contrôlés des études de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, avec un suivi médian de 1,2 an.

### Affections malignes autres qu'un lymphome

Au cours de la période contrôlée des essais pivots, l'incidence des affections malignes autres qu'un lymphome (à l'exception des cas de cancer de la peau non mélanique) était similaire entre le groupe sous golimumab et le groupe sous placebo. Au cours d'environ 4 ans de suivi, l'incidence des affections malignes autres qu'un lymphome (à l'exclusion des cas de cancer de la peau non mélanique) était similaire à celle observée dans la population générale. Le carcinome basocellulaire (19/2 226, soit 0,9 %), le cancer du sein (11/2 226, soit 0,5 %) et le cancer du poumon (7/2 226, soit 0,3 %) ont été les affections malignes le plus fréquemment observées chez les patients traités par Simponi dans le cadre des essais de phase III portant sur la PR, le RP et la SA.

Dans les périodes contrôlées et non contrôlées de l'essai sur la PR mené pendant 1,8 an, l'incidence des affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients traités par Simponi I.V. a été semblable à l'incidence escomptée dans la population générale. Le carcinome basocellulaire a été l'affection maligne le plus fréquemment observée chez les patients traités par Simponi I.V. Aucun cas d'affection maligne n'a été rapporté chez les patients traités par Simponi I.V. dans le cadre des essais sur le RP et la SA.

Lors d'un essai clinique exploratoire mené auprès de patients atteints d'asthme grave persistant, un plus grand nombre de patients traités par Simponi ont présenté des affections malignes en comparaison aux patients témoins. La portée de ce résultat chez les personnes asthmatiques est inconnue.

On ignore si le traitement par un inhibiteur du TNF joue un rôle dans la survenue d'affections malignes.

### **Troubles de démyélinisation** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système nerveux, Troubles de démyélinisation**)

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des essais pivots, dont le suivi médian allait jusqu'à 3 ans, l'incidence des troubles de démyélinisation était plus élevée chez les patients sous golimumab à 100 mg que chez ceux sous golimumab à 50 mg. Ces résultats pourraient être biaisés par le faible nombre d'événements, la méthodologie des essais pivots et la durée variable du suivi d'un groupe de traitement à l'autre.

Durant la période contrôlée des essais de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, un cas de démyélinisation a été rapporté chez un patient traité par Simponi I.V. (dans l'essai sur le RP). Aucun autre cas de démyélinisation n'a été signalé dans les périodes contrôlées et non contrôlées des études de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, dont le suivi médian était de 1,2 an.

### **Fonction hépatique**

Au cours de la période contrôlée des essais pivots sur la PR et le RP, des hausses légères du taux d'ALAT (> 1 et < 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) se sont produites dans des proportions similaires chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe témoin (de 22,1 % à 27,4 % des patients). Dans l'étude sur la SA, un plus grand nombre de patients traités par golimumab (25,6 %) que de patients du groupe témoin (3,9 %) ont présenté des hausses légères du taux d'ALAT. Sur une période de suivi médian d'environ 5 ans, l'incidence des hausses légères du taux d'ALAT était comparable entre les patients traités par Simponi et les patients du groupe témoin. Dans l'essai pivot sur la SA, l'incidence des hausses

légères du taux d'ALAT était plus élevée chez les patients traités par golimumab que chez les patients du groupe témoin. Au cours de la période contrôlée des essais pivots portant sur le golimumab dans la CU, des hausses légères du taux d'ALAT (> 1 et < 3 fois la LSN) se sont produites au cours du traitement d'induction chez 8,0 % des patients traités par le golimumab et 6,9 % des patients du groupe témoin. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des essais pivots sur la CU, avec un suivi moyen d'environ 2 ans, la proportion de patients présentant des hausses légères du taux d'ALAT était de 24,7 % chez les patients traités par le golimumab et de 13,0 % chez les patients sous placebo.

Au cours de la période contrôlée des essais pivots portant sur la PR et la SA, les hausses du taux d'ALAT  $\geq$  5 fois la LSN ont été peu fréquentes et observées chez un plus grand nombre de patients traités par Simponi (de 0,4 % à 0,9 %) que chez les patients du groupe témoin (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des essais pivots portant sur la PR, le RP et la SA, avec un suivi médian d'environ 5 ans, des hausses du taux d'ALAT  $\geq$  5 fois la LSN ont été observées chez 2 % (34/1 740 patients; 0,81 événements/100 années-patients) des patients traités par le golimumab dans l'ensemble des études sur la PR, chez 0,8 % (3/394 patients; 0,91 événements/100 années-patients) de ces patients dans l'étude sur le RP et chez 1,4 % (8/564 patients; 0,61 événements/100 années-patients) de ces patients dans les études sur la SA. La majorité de ces hausses étaient asymptomatiques.

Au cours de la période contrôlée des essais pivots sur le golimumab dans la CU, des hausses du taux d'ALAT  $\geq$  5 fois la LSN se sont produites au cours du traitement d'induction chez 0,3 % des patients traités par le golimumab et 1,0 % des patients sous placebo. Dans les périodes contrôlées et non contrôlées des études de phase II et III sur la CU, dont le suivi moyen était d'environ 1 an, l'incidence des hausses du taux d'ALAT  $\geq$  3 fois la LSN était de 2 % chez les patients traités par Simponi et de 0,7 % chez les patients sous placebo. L'incidence des hausses du taux d'ALAT  $\geq$  5 fois la LSN était de 0,8 % chez les patients traités par Simponi et de 1,2 % chez les patients sous placebo.

Dans les essais contrôlés de phase III sur la PR, le RP et la SA, la proportion de patients ayant présenté au cours des 16 premières semaines des événements indésirables de nature hépatobiliaire était de 0,9 % (Simponi à 50 mg), de 0,7 % (Simponi à 100 mg) et de 0,6 % (placebo). À la semaine 24, ces proportions étaient de 0,9 % (Simponi à 50 mg), de 1,3 % (Simponi à 100 mg) et de 0,6 % (placebo). Dans les périodes contrôlées et non contrôlées des études de phase III sur la PR, le RP et la SA, d'une durée d'environ 3 ans, 3,5 % des patients traités par Simponi ont présenté des événements indésirables de nature hépatobiliaire.

Au cours des 24 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, des hausses légères du taux d'ALAT (> 1 et < 3 fois la LSN) sont survenues chez 30,9 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 22,8 % des patients sous placebo. Au cours des 24 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans le RP, des hausses légères du taux d'ALAT (> 1 et < 3 fois la LSN) sont survenues chez 34,2 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 25,9 % des patients sous placebo. Au cours des 16 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la SA, des hausses légères du taux d'ALAT (> 1 et < 3 fois la LSN) sont survenues chez 27,6 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 9,7 % des patients sous placebo. Au cours de la période de suivi de 1,2 an, l'incidence des hausses légères du taux

d'ALAT dans l'ensemble des 3 essais a été de 107 événements/100 années-patients chez les patients traités par Simponi I.V., comparativement à une incidence de 172 événements/100 années-patients chez les patients traités par Simponi I.V. au cours de la période contrôlée.

Au cours des 24 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, des hausses du taux d'ALAT  $\geq 3$  et  $< 5$  fois la LSN ont été observées chez 2,0 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 2,5 % des patients sous placebo. Au cours des 24 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans le RP, des hausses du taux d'ALAT  $\geq 3$  et  $< 5$  fois la LSN ont été observées chez 2,9 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 0,4 % des patients sous placebo. Au cours des 16 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la SA, des hausses du taux d'ALAT  $\geq 3$  et  $< 5$  fois la LSN ont été observées chez 0,9 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 0 % des patients sous placebo. Au cours de la période de suivi de 1,2 an, l'incidence des hausses du taux d'ALAT  $\geq 3$  et  $< 5$  fois la LSN dans l'ensemble des 3 essais était de 5,7 événements/100 années-patients chez les patients traités par Simponi I.V., comparativement à une incidence de 13 événements/100 années-patients chez les patients traités par Simponi I.V. au cours de la période contrôlée.

Au cours des 24 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, des hausses du taux d'ALAT  $\geq 5$  fois la LSN ont été peu fréquentes et observées chez 0,8 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 0 % des patients sous placebo. Au cours des 24 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans le RP, des hausses du taux d'ALAT  $\geq 5$  fois la LSN ont été observées chez 1,7 % des patients traités par Simponi I.V. et chez 0,4 % des patients sous placebo. Au cours des 16 premières semaines de la période contrôlée de l'essai de phase III sur Simponi I.V. dans la SA, des hausses du taux d'ALAT  $\geq 5$  fois la LSN ont été peu fréquentes et observées chez 0 % des patients traités par Simponi I.V. et 1,0 % des patients sous placebo. Au cours de la période de suivi de 1,2 an, l'incidence des hausses du taux d'ALAT  $\geq 5$  fois la LSN dans l'ensemble des 3 essais était de 2,3 événements/100 années-patients chez les patients traités par Simponi I.V., soit une incidence similaire à celle observée chez les patients sous Simponi I.V. au cours de la période contrôlée qui était de 2,8/100 années-patients. La majorité de ces hausses étaient asymptomatiques.

Au cours des essais contrôlés de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables de nature hépatobiliaire était de 0,4 % chez les patients traités par Simponi I.V. et de 0,2 % chez les patients sous placebo. Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études de phase III sur la PR, le RP et la SA, au cours d'une période de 1,2 an, 0,4 % des patients traités par Simponi I.V. ont présenté des événements indésirables de nature hépatobiliaire.

### **Infections** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Généralités**, **Infections**)

Au cours de la période contrôlée des essais pivots, l'infection des voies respiratoires supérieures a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez 12,6 % des patients traités par le golimumab (incidence par année-patient : 0,61; IC à 95 % : 0,55 à 0,67) comparativement à 10,7 % des patients du groupe témoin (incidence par année-patient : 0,53; IC à 95 % : 0,44 à 0,63). Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études dont le suivi médian a été d'environ 4 ans, des infections des voies respiratoires supérieures ont été observées chez 46,2 % (1 693/3 666; 0,35 événement par année-patient) chez les patients sous golimumab.

Au cours de la période contrôlée des essais pivots, des infections ont été signalées chez 22,8 % des patients traités par le golimumab (incidence par année-patient : 1,30; IC à 95 % : 1,22 à 1,40) comparativement à 19,9 % des patients du groupe témoin (incidence par année-patient : 1,23; IC à 95 % : 1,09 à 1,38). Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études avec un suivi médian d'environ 4 ans, des infections ont été observées chez 65,5 % (2 438/3 666; 0,81 événement par année-patient) des patients sous golimumab. Dans les essais contrôlés de phase II et III sur Simponi dans la CU, des infections ont été observées au cours des 6 semaines du traitement d'induction chez 11,9 % des patients traités par Simponi comparativement à 11,3 % des patients du groupe témoin. Jusqu'à la semaine 54 de ces essais sur la CU, l'incidence des infections par année-patient a été de 39 % (0,86 cas [IC à 95 % : 0,78 à 0,94]) chez les patients sous Simponi en traitement d'induction et 100 mg en traitement d'entretien, de 44 % (1,0 cas [IC à 95 % : 0,85 à 1,18]) chez les patients sous Simponi en traitement d'induction et 50 mg en traitement d'entretien, et de 35 % (0,95 cas [IC à 95 % : 0,78 à 1,15]) chez les patients sous Simponi en traitement d'induction et placebo en traitement d'entretien.

Les infections graves observées chez les patients sous golimumab comprenaient le sepsis, la pneumonie, la cellulite, les abcès, les infections opportunistes et la tuberculose. Au cours de la période contrôlée des essais portant sur la PR, le RP et la SA, des infections graves ont été signalées chez 1,4 % des patients traités par le golimumab et chez 1,3 % des patients du groupe témoin. Au cours de cette même période, l'incidence d'infections graves par année-patient de suivi a été de 0,07 (IC à 95 % : 0,05 à 0,11) dans le groupe sous golimumab à 100 mg, de 0,03 (IC à 95 % : 0,01 à 0,07) dans le groupe sous golimumab à 50 mg et de 0,04 (IC à 95 % : 0,02 à 0,08) dans le groupe placebo. Au cours de la période contrôlée des essais sur le golimumab dans la CU, des infections graves ont été observées au cours du traitement d'induction chez 0,8 % des patients traités par le golimumab comparativement à 1,5 % des patients du groupe témoin. Dans les volets contrôlés et non contrôlés des essais pivots, dont le suivi médian allait jusqu'à 3 ans, l'incidence des infections graves, y compris les infections opportunistes et la tuberculose, était plus élevée chez les patients sous golimumab à 100 mg que chez ceux sous golimumab à 50 mg. L'incidence par année-patient de toutes les infections graves a été de 0,04 (IC à 95 % : 0,04 à 0,05) chez les patients sous golimumab à 100 mg et de 0,03 (IC à 95 % : 0,02 à 0,03) chez les patients sous golimumab à 50 mg. Ces résultats pourraient être biaisés par la méthodologie des études de phase III et la durée variable du suivi d'un groupe de traitement à l'autre.

Dans les essais sur la CU, l'incidence des infections graves par année-patient jusqu'à la semaine 54 a été de 3,3 % (0,04 cas [IC à 95 % : 0,02 à 0,06]) chez les patients sous Simponi en traitement d'induction et 100 mg en traitement d'entretien, de 3,2 % (0,05 cas [IC à 95 % : 0,02 à 0,11]) chez les patients sous Simponi en traitement d'induction et 50 mg en traitement d'entretien, et de 2,5 % (0,06 cas [IC à 95 % : 0,2 à 0,12]) chez les patients sous Simponi en traitement d'induction et placebo en traitement d'entretien. Les agents infectieux sont des agents d'infection bactérienne, mycobactérienne, fongique invasive et d'autres infections opportunistes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Généralités, Infections**). Parmi 1 233 patients atteints de CU et traités avec au moins une dose de Simponi, 4 cas de tuberculose et 3 cas d'infections opportunistes ont été signalés jusqu'à la semaine 54. Toutes les infections opportunistes et 3 des 4 cas de tuberculose ont été observés chez des patients ayant reçu Simponi à la dose d'entretien de 100 mg. Parmi 599 patients atteints de CU et traités

avec au moins une dose de Simponi lors de l'étude de prolongation (semaines 54 à 228), 4 cas de tuberculose et 3 cas d'infections opportunistes ont été signalés chez les patients recevant Simponi à la dose d'entretien de 100 mg.

L'infection des voies respiratoires supérieures a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les essais de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA. Cet effet s'est manifesté chez 5,3 % des patients traités par Simponi I.V. Dans les essais contrôlés de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, des infections ont été signalées chez 23,8 % des patients traités par Simponi I.V. comparativement à 17,3 % des patients du groupe témoin.

Les infections graves observées chez les patients traités par Simponi I.V. ou Simponi étaient notamment le sepsis, la pneumonie, la cellulite, les abcès, les infections opportunistes, la tuberculose, les infections fongiques invasives et l'hépatite B. Les cas de tuberculose se sont manifestés sous les formes pulmonaire et extrapulmonaire. Une majorité écrasante des cas de tuberculose sont survenus dans les pays où le taux d'incidence de la tuberculose est élevé. Aucun cas de tuberculose n'a été signalé chez les 1 153 patients traités par Simponi I.V. ou Simponi aux États-Unis et au Canada au cours des essais de phase II sur la PR et de phase III sur la PR, le RP et la SA, ainsi qu'au cours des essais sur Simponi I.V. dans la PR comptant 2 544 années-patients de suivi.

Dans les essais contrôlés de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des infections graves était de 0,8 % chez les patients traités par Simponi I.V. et de 0,4 % chez les patients du groupe témoin. L'incidence des infections graves par 100 années-patients de suivi a été de 1,9 (IC à 95 % : 0,7 à 4,1) chez les patients traités par Simponi I.V. et de 0,9 (IC à 95 % : 0,1 à 3,3) chez les patients sous placebo.

Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études de phase III sur Simponi I.V. dans la PR, le RP et la SA, totalisant 1 265 années-patients de suivi, avec un suivi médian de 1,2 an, l'incidence par 100 années-patients de toutes les infections graves a été de 3,6 (IC à 95 % : 2,6 à 4,8) chez les patients sous Simponi I.V. L'incidence de tuberculose active par tranche de 100 années-patients a été de 0,20 (IC à 95 % : 0,0 à 0,6) chez les patients sous Simponi I.V. L'incidence d'autres infections opportunistes par tranche de 100 années-patients a été de 0,2 (IC à 95 % : 0,0 à 0,7) chez les patients sous Simponi I.V.

## **Systeme immunitaire**

### Auto-anticorps

Le traitement par des inhibiteurs du TNF a été associé à la formation d'auto-anticorps et, dans de rares cas, à l'apparition d'un syndrome pseudolupique.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des essais pivots et de la période de suivi de 1 an, 3,5 % des patients traités par le golimumab et 2,3 % des patients du groupe témoin sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) (à un titre de 1:160 ou plus) alors qu'ils ne l'étaient pas au départ. L'incidence d'une séropositivité aux anticorps anti-ADN bicaténaire était de 1,1 % après un an de suivi chez les patients qui étaient séronégatifs au départ.

Dans les essais de phase II et III sur Simponi dans la CU, dont la période de suivi était d'environ 1 an, 3,5 % des patients qui avaient reçu Simponi en traitement d'induction et 100 mg durant la phase d'entretien, 4,8 % des patients qui avaient reçu Simponi en traitement d'induction et 50 mg durant la phase d'entretien, et 3,5 % des patients qui avaient reçu Simponi

en traitement d'induction et un placebo durant la phase d'entretien sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) (à un titre de 1:160 ou plus). L'incidence d'une séropositivité aux anticorps anti-ADN bicaténaire après 1 an de suivi chez les patients qui étaient séronégatifs au départ était de 3 (0,5 %) chez les patients ayant reçu Simponi en traitement d'induction et 100 mg durant la phase d'entretien, de 1 (0,7 %) chez les patients ayant reçu Simponi en traitement d'induction et 50 mg durant la phase d'entretien et de 0 (0 %) chez les patients ayant reçu Simponi en traitement d'induction et un placebo durant la phase d'entretien.

Durant les 20 premières semaines de la période contrôlée de l'essai sur Simponi I.V. dans la PR, 17 % des patients traités par Simponi I.V. et 15 % des patients du groupe témoin sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN). Parmi ces patients, aucun des patients traités par Simponi I.V. ou du groupe témoin n'est devenu porteur d'anticorps anti-ADN bicaténaires. Durant les 16 premières semaines de la période contrôlée de l'essai sur Simponi I.V. dans le RP, 8 % des patients traités par Simponi I.V. et 17 % des patients du groupe témoin sont devenus porteurs d'AAN. Parmi ces patients, 1 sujet traité par Simponi I.V. est devenu porteur d'anticorps anti-ADN bicaténaires comparativement à aucun des sujets du groupe témoin. Durant les 16 premières semaines de la période contrôlée de l'essai sur Simponi I.V. dans la SA, 8 % des patients traités par Simponi I.V. et 5 % des patients du groupe témoin sont devenus porteurs d'AAN. Parmi ces patients, aucun des sujets traités par Simponi I.V. ou du groupe témoin n'est devenu porteur d'anticorps anti-ADN bicaténaires pendant les 16 premières semaines du suivi.

### **Immunogénicité**

Après l'administration par voie sous-cutanée chez des patients atteints de PR, de RP ou de SA, des anticorps contre le golimumab, presque tous neutralisants *in vitro*, ont été détectés par dosage immuno-enzymatique au cours des 52 premières semaines de traitement chez 5 % des patients traités par Simponi. Des taux similaires ont été signalés pour toutes les indications rhumatologiques. Les patients sous traitement d'association avec le MTX ont été moins nombreux à présenter des anticorps contre le golimumab que ceux sous Simponi sans MTX (environ 3 % contre 8 %, respectivement).

Après l'administration par voie sous-cutanée chez des patients atteints de nr-Ax SpA, des anticorps contre le golimumab, tous neutralisants *in vitro*, ont été détectés par dosage immuno-enzymatique au cours des 16 premières semaines de traitement chez 4 % des patients traités par Simponi.

Après l'administration par voie sous-cutanée chez des patients atteints de CU, des anticorps contre le golimumab ont été détectés par dosage immuno-enzymatique au cours de 54 semaines de traitement chez 34 (2,7 %) des patients traités par Simponi. Vingt et un patients (68 %) présentant un résultat positif au test d'anticorps étaient porteurs d'anticorps neutralisants *in vitro*. La proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique était de 22 % (2/9) chez les patients qui avaient obtenu un résultat positif au test d'anticorps, comparativement à 51 % (148/290) chez les patients ayant obtenu un résultat négatif. Les concentrations sériques médianes de golimumab étaient plus faibles chez les sujets ayant obtenu un résultat positif au test d'anticorps que chez les sujets ayant obtenu un résultat négatif. La valeur moyenne de la clairance (CL) prévue par le modèle pour le golimumab était supérieure de 24,3 % chez les patients ayant obtenu un résultat positif au test d'anticorps, comparativement aux patients ayant obtenu un résultat négatif. Les patients ayant reçu des immunomodulateurs en concomitance

(azathioprine, 6-mercaptopurine ou MTX) ont été moins nombreux à présenter des anticorps contre le golimumab que ceux sous Simponi sans immunomodulateurs (1,3 % contre 3,4 %, respectivement).

À la suite de l'administration d'un traitement par Simponi I.V. en association avec du MTX chez des patients atteints de PR, des anticorps contre le golimumab ont été détectés par dosage immuno-enzymatique sur une période d'environ 1 an chez 4,2 % (39/922) des patients traités par le golimumab. Tous les patients présentant un résultat positif au test d'anticorps contre le golimumab avaient des anticorps neutralisants *in vitro*.

Le petit nombre de patients porteurs d'anticorps contre le golimumab détectés par dosage immuno-enzymatique limite la possibilité de tirer des conclusions définitives sur la relation entre les anticorps contre le golimumab et l'efficacité clinique ou les mesures visant à assurer l'innocuité.

Ces données reflètent les pourcentages de patients chez qui les résultats du dosage immuno-enzymatique ont été considérés comme positifs quant à la présence d'anticorps contre le golimumab.

Une autre méthode de dosage immuno-enzymatique tolérant le médicament a subséquemment été mise au point pour détecter la présence d'anticorps contre le golimumab. Cette méthode est environ 16 fois plus sensible que la méthode originale de dosage immuno-enzymatique avec moins d'interférences causées par le golimumab présent dans le sérum. En raison de la plus grande sensibilité et de la meilleure tolérance au médicament de la nouvelle méthode, on s'attendait à une incidence accrue de détection d'anticorps dirigés contre le golimumab en comparaison à la méthode originale.

Après l'administration intraveineuse du médicament à des patients atteints de PR, de RP ou de SA, des anticorps contre le golimumab ont été détectés, avec la nouvelle méthode de dosage, chez 20 % des sujets traités par Simponi I.V. (PR : 21 %, RP : 19 %, SA : 19 %). Lors de ces tests, les résultats ont montré qu'environ le tiers des anticorps contre le golimumab étaient neutralisants. Le traitement en association avec le MTX a révélé une proportion légèrement plus faible de patients présentant des anticorps contre le golimumab, comparativement aux sujets recevant Simponi I.V. sans MTX (environ 19 % vs 25 %, respectivement).

L'incidence accrue d'anticorps dirigés contre le golimumab qui a été observée avec la nouvelle méthode de dosage immuno-enzymatique n'a pas eu de répercussions manifestes sur les concentrations ni sur l'efficacité et l'innocuité du médicament, les titres d'anticorps étant principalement faibles. Même si des titres supérieurs d'anticorps, pour la plupart neutralisants, pouvaient être associés à des concentrations inférieures du médicament et à une diminution de l'efficacité, peu de patients ont présenté des titres élevés d'anticorps dans les études sur Simponi I.V. dans le RP et la SA. L'apparition d'anticorps contre le golimumab n'a pas empêché l'obtention d'une réponse clinique.

L'incidence observée de résultats positifs au dosage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, la prise de médicaments concomitants, la présence de maladies sous-jacentes, et plus particulièrement la sensibilité de la méthode de dosage. Pour ces raisons, la comparaison

de l'incidence d'anticorps dirigés contre le golimumab à l'incidence d'anticorps dirigés contre d'autres produits, ou à d'autres résultats de différentes méthodes de dosage pourrait mener à des conclusions trompeuses.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

L'innocuité du golimumab a été étudiée dans le cadre d'une étude de phase III menée auprès de 127 patients âgés de 2 à moins de 18 ans et présentant divers sous-types d'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Dans cette étude, les effets indésirables observés concordent avec le profil d'innocuité établi de Simponi I.V. chez les patients adultes atteints de PR et de RP (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques, Enfants et adolescents**).

Le [Tableau 6](#) résume les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours de l'étude AJIp menée chez les enfants. Durant cette étude, un patient est décédé en raison d'un choc septique et un patient a abandonné le traitement en raison d'un événement de mycose fongicoïde.

**Tableau 6 : Effets indésirables du médicament signalés jusqu'à la semaine 52 par  $\geq 3\%$  des patients traités par SIMPONI I.V. dans l'étude CNTO148JIA3003 (GO-VIVA) sur l'AJIp; ensemble d'analyse intégral**

	Golimumab
Ensemble d'analyse : ensemble d'analyse intégral	127
Terme regroupant des effets indésirables du médicament :	
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	58 (45,7 %)
Infection virale <sup>b</sup>	22 (17,3 %)
Infection bactérienne <sup>c</sup>	8 (6,3 %)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	7 (5,5 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	5 (3,9 %)
Éruption cutanée <sup>d</sup>	5 (3,9 %)
Sinusite <sup>e</sup>	5 (3,9 %)
Pyrexie	4 (3,1 %)

Terme regroupant 2 termes privilégiés ou plus :

- <sup>a</sup> « Infection des voies respiratoires supérieures » regroupe les effets indésirables avec les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, amygdalite, pharyngite, rhinite, sinusite, sinusite aiguë et trachéite.
- <sup>b</sup> « Infection virale » regroupe les effets indésirables avec les termes privilégiés suivants : gastroentérite virale, varicelle, infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, *Molluscum contagiosum*, herpès buccal, infection respiratoire virale, infection à entérovirus, zona disséminé, grippe, lymphadénite virale et rhinite virale.
- <sup>c</sup> « Infection bactérienne » regroupe les effets indésirables avec les termes privilégiés suivants : pharyngite bactérienne, bactériurie, cellulite, furoncle, pneumonie streptococcique, scarlatine, amygdalite bactérienne et infection des voies respiratoires bactérienne.
- <sup>d</sup> « Éruption cutanée » regroupe les effets indésirables avec les termes privilégiés suivants : éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse et éruption cutanée généralisée.
- <sup>e</sup> Sinusite regroupe les effets indésirables avec les termes privilégiés suivants : sinusite et sinusite aiguë.

Après l'administration par voie intraveineuse à des patients atteints d'AJIp, des anticorps dirigés contre le golimumab ont été détectés chez 31 % des patients traités par Simponi I.V. Lors des tests, environ la moitié des anticorps dirigés contre le golimumab étaient neutralisants. Les patients atteints d'AJIp chez qui des anticorps contre le golimumab sont apparus présentaient

généralement des concentrations sériques minimales plus basses de golimumab à l'état d'équilibre.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables du médicament survenus à des taux inférieurs à 1 % au cours des essais cliniques sur Simponi/Simponi I.V. sont notamment les effets suivants, présentés par catégorie de système ou organe :

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : thrombopénie, pancytopénie

*Affections cardiaques* : insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)

*Infections et infestations* : sepsis, y compris choc septique, tuberculose, histoplasmosse, coccidioïdomycose, pneumocystose, infections opportunistes (infections fongiques invasives, bactériennes, mycobactériennes atypiques et à protozoaires), arthrite bactérienne, pyélonéphrite, bursite d'origine infectieuse et réactivation de l'hépatite B (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Généralités**, **Infections**, **Infections opportunistes**)

*Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif* : syndrome pseudolupique

*Tumeurs bénignes et malignes* : lymphomes, affections malignes chez les enfants, leucémie

*Affections du système nerveux* : troubles de démyélinisation (système nerveux central et périphérique)

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : pneumopathie interstitielle diffuse

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : psoriasis : nouveau diagnostic ou aggravation, palmaire/plantaire et pustuleux, vascularite (cutanée)

*Affections vasculaires* : vascularite (générale)

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Après la commercialisation du produit, des effets indésirables ont été rapportés à l'échelle mondiale à la suite de l'administration de Simponi/Simponi I.V. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'emploi de Simponi/Simponi I.V.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : réaction liée à la perfusion

*Troubles du système immunitaire* : réactions systémiques graves d'hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique), sarcoïdose

*Néoplasies bénignes et malignes* : mélanome, carcinome à cellules de Merkel, lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (LHSLT)\*

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : réactions cutanées bulleuses, exfoliation cutanée, réactions lichénoïdes

\*observés avec d'autres inhibiteurs du TNF

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Simponi peut être administré en association avec du méthotrexate chez les patients adultes atteints de PR, de SA ou de RP. Aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Simponi.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), Simponi I.V. doit être administré en association avec du méthotrexate (MTX). Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP) ou de spondylarthrite ankylosante (SA), Simponi I.V. peut être administré en association ou non avec du MTX ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) non biologiques. L'administration de corticostéroïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou d'analgésiques peut être poursuivie en concomitance avec un traitement par Simponi I.V. Aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Simponi I.V.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Utilisation concomitante de Simponi/Simponi I.V. et d'autres agents biologiques

L'emploi concomitant de Simponi et d'autres agents biologiques servant à traiter les mêmes affections que Simponi/Simponi I.V., y compris l'anakinra et l'abatacept, n'est pas recommandé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

#### Vaccins vivants/agents infectieux thérapeutiques

Il ne faut pas administrer de vaccins vivants en association avec Simponi/Simponi I.V. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Immunisations](#)).

Il est déconseillé d'administrer des agents infectieux thérapeutiques en concomitance avec Simponi/Simponi I.V.

#### Méthotrexate

Bien que l'emploi concomitant du méthotrexate (MTX) donne lieu à des concentrations minimales plus élevées de Simponi à l'état d'équilibre et à une réduction de sa clairance apparente (d'environ 36 %) chez les patients atteints de PR, de RP ou de SA, les données n'indiquent pas le besoin d'ajuster la posologie de Simponi ni du méthotrexate (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Simponi I.V. doit être utilisé en association avec du MTX pour le traitement de la PR. Aucun effet significatif du MTX sur la clairance de Simponi I.V. n'a été observé. Simponi I.V. peut être utilisé en association ou non avec du MTX pour le traitement du RP ou de la SA. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'administration concomitante de MTX n'a pas influencé significativement la clairance du golimumab.

### **Substrats du cytochrome P450**

La formation des enzymes CYP450 peut être inhibée par des concentrations accrues de cytokines (p. ex. TNF $\alpha$ ) en présence d'une inflammation chronique. On s'attend donc à ce que la formation des enzymes du CYP450 se normalise dans le cas d'une molécule, comme le golimumab, qui exerce un effet antagoniste sur l'activité des cytokines. Après l'instauration ou l'interruption d'un traitement par Simponi/Simponi I.V. chez les patients traités au moyen de substrats du CYP450 ayant un indice thérapeutique étroit, il est recommandé de surveiller l'effet du médicament (p. ex. la warfarine) ou sa concentration (p. ex. la cyclosporine ou la théophylline) et d'ajuster la dose au besoin.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  humain qui se lie aux formes bioactives solubles et transmembranaires du TNF humain. Cette interaction empêche le TNF de se fixer à ses récepteurs, inhibant ainsi l'activité biologique du TNF. Dans des dosages cellulaires, on a montré que le golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF, des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. On a également montré que le golimumab inhibait la sécrétion induite par le TNF d'interleukine 6 (IL-6), d'IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) par les cellules endothéliales humaines. Comme d'autres anticorps humains IgG1, le golimumab peut se lier aux récepteurs Fc et déclencher l'activation du complément. Aucune liaison à d'autres membres de la superfamille de ligands du TNF n'a été observée; plus particulièrement, le golimumab ne se lie pas à la lymphotoxine humaine ni ne la neutralise.

Le TNF $\alpha$  est une protéine transmembranaire principalement synthétisée par des monocytes, des macrophages et des lymphocytes T activés. Les molécules de TNF $\alpha$  s'associent entre elles pour former l'homotrimère bioactif qui est rapidement libéré de la surface cellulaire par protéolyse. La liaison du TNF à ses récepteurs p55 ou p75 entraîne un regroupement des domaines cytoplasmiques du récepteur et déclenche le processus de signalisation. Il a été établi que le TNF est une cytokine jouant un rôle de sentinelle clé, produite en réponse à divers stimuli et favorisant ensuite une réaction inflammatoire par l'activation de la voie apoptotique caspase-dépendante et des facteurs de transcription nucléaire (NF)- $\kappa$ B et de l'activateur AP-1. Par ailleurs, du fait de son rôle dans l'organisation des cellules immunitaires dans les centres germinatifs, le TNF module également la réponse immunitaire. Un taux élevé d'expression du TNF a été associé à des maladies inflammatoires chroniques, comme la polyarthrite

rhumatoïde, et à des spondylarthropathies, comme le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante; il s'agit d'un important médiateur de l'inflammation articulaire et des dommages structuraux qui caractérisent ces maladies.

## 10.2 Pharmacodynamie

Simponi s'est avéré efficace quant à la modulation de certains marqueurs de l'inflammation et du métabolisme osseux, toutes indications confondues. Une amélioration des taux de protéine C réactive (CRP) a été observée dans les groupes sous Simponi comparativement aux groupes sous placebo, et le traitement par Simponi a entraîné une baisse significative par rapport aux valeurs de départ des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), comparativement au groupe témoin. Par ailleurs, les taux de TNF $\alpha$  avaient significativement diminué chez les patients atteints de PR et de SA, et les taux d'IL-8 avaient diminué chez les patients atteints de RP. Ces changements ont été observés lors de la première évaluation (à la semaine 4), après l'administration initiale de Simponi, et se sont maintenus de manière générale jusqu'à la semaine 14 et/ou 24. Simponi, en association ou non avec du méthotrexate (MTX), a entraîné des variations significatives à la semaine 4 des taux sériques de certains marqueurs du métabolisme osseux (élévation des taux d'ostéocalcine et de propeptide N-terminal du procollagène de type I [PINP pour *procollagen type I N-terminal propeptide*] et baisse du taux de désoxypyridinoline [DPYR]). Toutes ces variations des biomarqueurs sont associées à une amélioration des processus pathologiques caractérisée par une réduction de l'inflammation, une augmentation de la croissance osseuse et une diminution de la résorption osseuse.

Le traitement par Simponi I.V. administré chez des patients atteints de PR, a entraîné une baisse, par rapport aux valeurs de départ, des taux d'inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinase-1 (TIMP-1), de métalloprotéinase matricielle-1 (MMP-1), de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3), de résistine, d'interleukine-6 (IL-6), de protéine inflammatoire des macrophages de type 1 (MIP-1b), du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), de protéines amyloïdes sériques A (SAA), de la protéine S100A12 et de la protéine C réactive à haute sensibilité (hsCRP). Inversement, une augmentation d'acide phosphatase de type 5 b résistant au tartrate (TRAP-5b) a été observée par rapport aux valeurs initiales.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Simponi

Après administration de Simponi par voie sous-cutanée à des sujets en bonne santé, on a obtenu les paramètres pharmacocinétiques indiqués au [Tableau 7](#).

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de Simponi après une injection unique par voie sous-cutanée chez des sujets en bonne santé**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>Simponi 50 mg (n = 26)</b>	<b>Simponi 100 mg (n = 266)</b>
Concentration sérique maximale observée ( $C_{max}$ , µg/mL)	2,7 ± 0,9	6,3 ± 2,9
Temps pour atteindre la $C_{max}$ ( $T_{max}$ , jours) <sup>a</sup>	5 (2, 10)	4 (1, 10)
Aire sous la courbe de 0 à l'infini ( $ASC_{inf}$ , µg·jour/mL)	49,4 ± 15,3	99,7 ± 40,1
Demi-vie terminale ( $T_{1/2}$ , jours)	11 ± 3	12 ± 3
Clairance systémique apparente (CL/F, mL/jour/kg)	17,1 ± 9,0	14,8 ± 5,9
Volume de distribution apparent ( $V_z/F$ , mL/kg)	252 ± 71	241 ± 100

<sup>a</sup> Les valeurs moyennes ± ÉT sont présentées pour tous les paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la  $T_{max}$ , qui est présentée comme valeur médiane accompagnée du minimum et du maximum.

Après administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines, les concentrations sériques minimales moyennes de golimumab à l'état d'équilibre chez les patients atteints de nr-Ax SpA étaient comparables à celles observées chez les patients atteints de SA.

Après des doses d'induction de 200 et de 100 mg de Simponi, respectivement aux semaines 0 et 2, et des doses d'entretien de 100 mg de Simponi administrées toutes les 4 semaines par la suite à des patients atteints de CU, les concentrations sériques de golimumab ont atteint l'état d'équilibre environ 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par une dose de 100 mg de Simponi toutes les 4 semaines pendant la phase d'entretien a engendré une concentration sérique minimale moyenne à l'état d'équilibre d'environ 1,8 ± 1,1 µg/mL.

#### Utilisation concomitante de méthotrexate

Lorsqu'on a administré 50 mg de Simponi par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les quatre semaines, les concentrations sériques avaient atteint l'état d'équilibre à la semaine 12. Lors du traitement concomitant du méthotrexate avec Simponi à 50 mg toutes les quatre semaines, la valeur médiane de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre était d'environ 0,6 µg/mL chez les patients atteints de PR évolutive, malgré le traitement par le méthotrexate, d'environ 0,5 µg/mL chez les patients atteints de RP évolutif et d'environ 0,6 µg/mL chez les patients atteints de SA. Les patients atteints de PR, de RP ou de SA qui n'ont pas reçu le méthotrexate en association avec Simponi ont présenté des concentrations minimales à l'état d'équilibre de golimumab inférieures de 30 % environ à celles obtenues chez ceux qui ont reçu Simponi avec le méthotrexate. L'emploi concomitant du méthotrexate a réduit la clairance apparente de Simponi de 36 % après l'administration de Simponi pendant 6 mois chez des patients atteints de PR. Cependant, selon les analyses pharmacocinétiques de populations, l'emploi concomitant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas semblé avoir d'incidence sur la clairance apparente de Simponi.

#### **Simponi I.V.**

Lors de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 2 mg/kg de Simponi I.V. à des patients atteints de PR aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines par la suite, les concentrations sériques ont atteint l'état d'équilibre à la semaine 12. Lors de l'utilisation

concomitante de MTX, le traitement par une dose de 2 mg/kg de golimumab toutes les 8 semaines a engendré une concentration sérique minimale moyenne à l'état d'équilibre d'environ  $0,4 \pm 0,4$  µg/mL chez les patients atteints de PR active. La concentration sérique minimale moyenne à l'état d'équilibre chez les patients atteints de RP était de  $0,7 \pm 0,6$  µg/mL. La concentration sérique minimale moyenne à l'état d'équilibre chez les patients atteints de SA était de  $0,8 \pm 0,6$  µg/mL.

## **Absorption**

### **Simponi**

Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de Simponi à des sujets en bonne santé ou à des patients atteints de PR, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales ( $T_{max}$ ) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de Simponi à des sujets en bonne santé a produit une concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne  $\pm$  écart-type de  $3,2 \pm 1,4$  µg/mL. La  $C_{max}$  ainsi que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) ont augmenté proportionnellement avec des doses allant de 50 à 400 mg après une injection unique par voie sous-cutanée.

Chez des sujets en bonne santé, l'absorption du golimumab a été similaire après une injection unique de 100 mg par voie sous-cutanée dans le bras, l'abdomen ou la cuisse, la biodisponibilité moyenne absolue étant de 51 %. Comme les paramètres pharmacocinétiques du golimumab se sont montrés à peu près proportionnels à la dose après une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de la dose de 50 mg et de la dose de 200 mg de Simponi devrait être similaire à celle de la dose de 100 mg.

### **Simponi I.V.**

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de Simponi I.V. de 2 mg/kg, une  $C_{max}$  moyenne de  $44,4 \pm 11,3$  µg/mL a été observée chez les patients atteints de PR. La pharmacocinétique du golimumab était plus ou moins proportionnelle à la dose chez les patients atteints de PR recevant par voie intraveineuse une dose unique allant de 0,1 à 10,0 mg/kg.

## **Distribution**

### **Simponi I.V.**

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de Simponi I.V. de 2 mg/kg, le volume moyen de distribution a été estimé à  $115 \pm 19$  mL/kg chez les sujets en bonne santé et à  $151 \pm 61$  mL/kg chez les patients atteints de PR. Le volume de distribution du golimumab indique que le golimumab est distribué principalement dans l'appareil circulatoire, la distribution extravasculaire étant limitée.

## **Métabolisme**

La voie métabolique exacte du golimumab est inconnue.

## Élimination

Les voies d'élimination du golimumab n'ont pas été établies.

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de Simponi I.V. de 2 mg/kg, la clairance systémique du golimumab a été estimée à  $6,9 \pm 2,0$  mL/jour/kg chez les sujets en bonne santé et à  $7,6 \pm 2,0$  mL/jour/kg chez les patients atteints de PR.

La demi-vie terminale était la même avec l'administration intraveineuse et sous-cutanée de Simponi. Les valeurs de demi-vie terminale moyenne ont été estimées à environ 2 semaines chez les sujets en bonne santé et chez les patients atteints de PR, de RP, de SA ou de CU.

Dans la PR, le RP et la SA, les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'administration concomitante de MTX, d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine (SSZ) n'a pas influencé significativement la clairance du golimumab après son administration par voie intraveineuse.

Les analyses pharmacocinétiques de populations ont montré qu'après l'administration sous-cutanée de Simponi, la clairance apparente du golimumab avait tendance à être plus importante chez les patients dont le taux de protéine C réactive était plus élevé. Après l'administration sous-cutanée de Simponi, les concentrations sériques minimales de golimumab avaient tendance à être plus faibles chez les patients dont le taux de protéine C réactive était plus élevé. En revanche, le taux de protéine C réactive n'a pas eu d'effet sur la clairance du golimumab après des administrations par voie intraveineuse de 2 mg/kg de Simponi aux semaines 0, 4 et toutes les 8 semaines par la suite.

Les concentrations sériques minimales à l'état d'équilibre du golimumab étaient généralement faibles chez les patients qui avaient développé des anticorps contre le golimumab après l'administration sous-cutanée ou intraveineuse.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants et adolescents :**

- **Simponi**

L'innocuité et l'efficacité du golimumab administré par voie sous-cutanée n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans et moins.

- **Simponi I.V.**

Les paramètres pharmacocinétiques du golimumab administré par voie intraveineuse ont été déterminés chez 127 enfants et adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'AJIp active et recevant concomitamment du MTX. Lorsque Simponi I.V. a été administré à une dose de 80 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse aux Semaines 0, 4 puis toutes les 8 semaines par la suite, les concentrations sériques ont atteint l'état d'équilibre à la Semaine 12. Avec l'utilisation concomitante de MTX, le traitement par Simponi I.V. à une dose de 80 mg/m<sup>2</sup> a entraîné une concentration sérique minimale moyenne de golimumab à l'état d'équilibre d'environ  $0,5 \pm 0,4$  mcg/mL et une ASC moyenne à l'état d'équilibre de  $425 \pm 125$  mcg·jour/mL à la semaine 28. Dans l'ensemble, les concentrations minimales de golimumab observées à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'AJIp active se situaient dans l'intervalle de valeurs observées chez les adultes atteints de PR après l'administration de Simponi I.V.

Conformément aux données relatives à l'administration intraveineuse chez les patients adultes atteints de PR, les analyses pharmacocinétiques de population dans le cadre d'un traitement de l'AJIp par Simponi I.V. administré par voie intraveineuse ont montré qu'il n'y avait aucune différence cliniquement pertinente de l'exposition au golimumab après l'administration intraveineuse de Simponi I.V. à 80 mg/m<sup>2</sup> à des patients pédiatriques de différents âges et poids corporels.

- **Personnes âgées** : Chez les patients adultes, l'âge n'a pas eu d'incidence sur les paramètres pharmacocinétiques du golimumab. Les patients de 65 ans et plus ont présenté une clairance apparente de Simponi/Simponi I.V. comparable à celle des patients de moins de 65 ans.
- **Sexe** : Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée avec le golimumab après correction en fonction du poids corporel des patients.
- **Origine ethnique** : Aucune différence pharmacocinétique liée à l'origine ethnique n'a été observée avec le golimumab entre des patients blancs et asiatiques.
- **Insuffisance hépatique** : Le golimumab n'a pas été étudié auprès de cette population de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée.
- **Insuffisance rénale** : Le golimumab n'a pas été étudié auprès de cette population de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée.
- **Effet du poids corporel** :
  - **Simponi**  
Les analyses pharmacocinétiques de populations ont montré que la clairance apparente du golimumab tendait à être plus élevée lorsque le poids corporel augmentait. Ainsi, les patients ayant un poids plus important tendent à présenter des concentrations minimales de golimumab inférieures à l'état d'équilibre. Toutefois, pour tous les sous-groupes répartis selon les quartiles de poids dans les populations atteintes de PR, de RP et de SA, on a observé un bienfait lié au traitement par le golimumab à 50 mg, et ce, sans différence significative quant à l'efficacité clinique parmi ces sous-groupes. Chez les patients atteints de CU, le traitement avec les schémas posologiques recommandés de Simponi n'a pas entraîné de différence significative quant à l'efficacité clinique parmi les différents sous-groupes répartis selon le poids, en particulier parmi les patients recevant la dose d'entretien de 100 mg. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Simponi en fonction du poids corporel des patients.
  - **Simponi I.V.**  
Après l'administration par voie intraveineuse, les concentrations sériques du golimumab avaient tendance à être légèrement plus élevées chez les patients dont le poids corporel était plus élevé que chez les patients dont le poids corporel était plus faible, lorsque la dose de golimumab était calculée en mg/kg de poids corporel. Toutefois, selon une analyse pharmacocinétique de populations, aucune différence cliniquement significative n'a été observée en ce qui concerne l'exposition au golimumab à la suite de l'administration de 2 mg/kg de Simponi I.V. à des patients de poids corporels différents.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver Simponi/Simponi I.V. au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Garder le produit dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Simponi/Simponi I.V. peut être conservé dans sa boîte d'origine à température ambiante, jusqu'à 25 °C (77 °F) maximum, pour une période unique allant jusqu'à 30 jours; après avoir été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Une fois sorti du réfrigérateur, la date de péremption du produit non réfrigéré doit être inscrite sur la boîte. Simponi/Simponi I.V. doit être conservé à l'abri de la lumière. Simponi/Simponi I.V. doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 30 jours qui suivent sa sortie du réfrigérateur.

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

Une fois que la solution de Simponi I.V. a été diluée, elle doit être conservée à température ambiante et la perfusion doit être administrée dans les 6 heures suivant la préparation.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

### Simponi

Voir les [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT](#) pour des instructions complètes sur l'utilisation, la manipulation et la mise au rebut de l'auto-injecteur et de la seringue préremplie.

### Simponi I.V.

Voir [4.4 Administration](#), pour des instructions complètes sur l'utilisation, la manipulation et la mise au rebut de la fiole.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

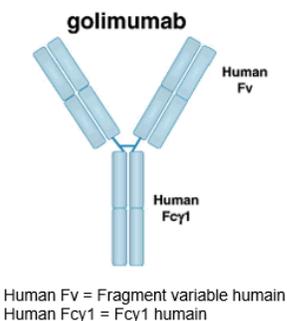
**Dénomination commune :** golimumab

**Nom chimique :** Ne s'applique pas. Le golimumab n'est pas une substance chimique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  humain.

#### Formule moléculaire et masse moléculaire :

Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  humain qui possède de multiples glycoformes et dont la masse moléculaire prédite se situe entre 149 802 et 151 064 daltons.

#### Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

SIMPONI<sup>®</sup> (golimumab) ne renferme aucun agent de conservation. La solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, et son pH est d'environ 5,5. Chaque mL de Simponi contient 100 mg de golimumab, 0,87 mg de L-histidine et de chlorhydrate de L-histidine, 41,0 mg de sorbitol, 0,15 mg de polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables. Simponi est offert en deux concentrations : 50 mg de golimumab dans 0,5 mL et 100 mg de golimumab dans 1 mL. SIMPONI<sup>®</sup> I.V. (golimumab) ne renferme aucun agent de conservation. La solution est transparente, incolore à jaune pâle, et son pH est d'environ 5,5.

#### Caractéristiques du produit

Simponi/Simponi I.V. est un anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  humain qui possède de multiples glycoformes et dont la masse moléculaire prédite se situe entre 149 802 et 151 064 daltons. Simponi/Simponi I.V. est produit à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et est purifié en plusieurs étapes comprenant des procédés d'inactivation et d'élimination des virus.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Simponi

##### Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et l'innocuité de Simponi ont été évaluées dans le cadre de 3 études cliniques multicentriques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo comportant plus de 1 500 sujets âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive d'intensité modérée à grave selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR) depuis au moins 3 mois avant la phase de sélection (Tableau 8). Ces sujets présentaient au moins 4 articulations enflées et 4 articulations sensibles. Simponi a été administré par voie sous-cutanée à raison de 50 mg ou de 100 mg, avec ou sans MTX, toutes les 4 semaines.

**Tableau 8 : Sommaire des études cliniques contrôlées appuyant l'innocuité et l'efficacité chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR)**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie : voie d'administration et durée <sup>a</sup>	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% de femmes)
<b>Étude 1 sur la PR (GO-FORWARD)</b>	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi à 50 mg ou à 100 mg par voie s.-c. aux 4 semaines durant une période maximale de 24 semaines			
		Simponi Placebo	311 133	50,4 ± 11,36 (18 à 79)	80,6 %
<b>Étude 2 sur la PR (GO-AFTER)</b>	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi à 50 mg ou à 100 mg par voie s.-c. aux 4 semaines durant une période maximale de 24 semaines			
		Simponi Placebo	295 150	54,1 ± 12,27 (23 à 83)	79,6 %
<b>Étude 3 sur la PR (GO-BEFORE)</b>	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi à 50 mg ou à 100 mg par voie s.-c. aux 4 semaines durant une période maximale de 52 semaines			
		Simponi Placebo	477 160	49,5 ± 12,28 (18 à 85)	82,9 %

<sup>a</sup> Durée de la phase contrôlée

#### **Étude 1 sur la PR (GO-FORWARD) : Polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré la prise de MTX**

L'étude 1 sur la PR (GO-FORWARD) a été menée auprès de 444 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive, malgré la prise d'une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX, et n'ayant jamais été traités au moyen d'un agent anti-TNF. Les sujets ont été randomisés pour

recevoir soit un placebo + MTX (n = 133), soit Simponi à 50 mg + MTX (n = 89), soit Simponi à 100 mg + MTX (n = 89), soit Simponi à 100 mg en monothérapie + placebo (n = 133). Les paramètres conjoints d'évaluation principaux étaient le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14 et une amélioration des résultats au Questionnaire d'évaluation de l'état de la santé (HAQ) à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Parmi les principaux paramètres d'évaluation secondaires, on comptait la variation du score vdH-S (*van der Heijde-modified Sharp*) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la réponse DAS 28 (déterminée par le taux de protéine C réactive) à la semaine 14, la réponse ACR20 à la semaine 24 et une amélioration des résultats au questionnaire HAQ à la semaine 14 par rapport aux valeurs initiales. Tous les patients qui recevaient le placebo + MTX ont commencé à recevoir Simponi à 50 mg + MTX après la semaine 24, mais l'étude est demeurée à l'insu jusqu'à ce que tous les patients aient terminé 52 semaines de traitement. À la semaine 52, les patients ont commencé la phase de prolongation à long terme et la dose pouvait alors être augmentée à 100 mg, à la discrétion de l'investigateur, chez les patients qui recevaient Simponi à 50 mg. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 131 (29,5 %) des sujets traités ont arrêté l'agent à l'étude. Les données sur l'efficacité ont été recueillies jusqu'à la semaine 256 et analysées. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 29 (32,6 %) des sujets traités, initialement randomisés pour recevoir le golimumab à 50 mg, ont reçu en continu la dose autorisée de golimumab à 50 mg une fois par mois.

### **Étude 2 sur la PR (GO-AFTER) : Polyarthrite rhumatoïde évolutive déjà traitée au moyen d'agents anti-TNF $\alpha$**

L'étude 2 sur la PR (GO-AFTER) a été menée auprès de 445 sujets qui avaient déjà reçu un ou plusieurs agents anti-TNF, soit l'adalimumab, l'étanercept ou l'infliximab, sans présenter de réaction indésirable grave. Parmi les raisons ayant mené à l'interruption du traitement antérieur par les agents anti-TNF, on comptait le manque d'efficacité (59 %), l'intolérance (17 %) et/ou des raisons autres que l'innocuité et l'efficacité (39 %). Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (n = 150), soit Simponi à 50 mg (n = 147), soit Simponi à 100 mg (n = 148). Les sujets ont pu poursuivre leur traitement concomitant aux ARMM par le MTX, la sulfasalazine (SSZ) et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) durant l'étude. L'utilisation d'autres ARMM, y compris les agents cytotoxiques et les autres agents biologiques, était interdite. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14. Parmi les principaux paramètres d'évaluation secondaires, on comptait l'obtention d'une réponse ACR50 à la semaine 14, la réponse DAS28 (déterminée selon le taux de protéine C réactive) à la semaine 14, la réponse ACR20 à la semaine 24 et une amélioration des résultats au questionnaire HAQ à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 276 (60,1 %) des sujets traités ont arrêté l'agent à l'étude. Les données sur l'efficacité ont été recueillies jusqu'à la semaine 256 et analysées. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 21 (14,3 %) des sujets traités, initialement randomisés pour recevoir le golimumab à 50 mg, ont reçu en continu la dose autorisée de golimumab à 50 mg une fois par mois.

### **Étude 3 sur la PR (GO-BEFORE) : Polyarthrite rhumatoïde évolutive jamais traitée par le MTX**

L'étude 3 sur la PR (GO-BEFORE) a été menée auprès de 637 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive qui n'avaient jamais reçu de MTX et qui n'avaient jamais été traités au moyen d'agents anti-TNF. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit un placebo + MTX (n = 160), soit Simponi à 50 mg + MTX (n = 159), soit Simponi à 100 mg + MTX (n = 159), soit Simponi à 100 mg en monothérapie + placebo (n = 159). Chez les sujets qui ont reçu du MTX, cette substance a été administrée à raison de 10 mg/sem. à compter de la semaine 0 puis augmentée à 20 mg/sem. à partir de la semaine 8. Les principaux paramètres conjoints d'évaluation étaient le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR50 à la semaine 24 et la variation du score vdH-S à la semaine 52 par rapport aux valeurs initiales. Parmi les principaux paramètres d'évaluation secondaires, on comptait la variation des résultats au questionnaire HAQ à la semaine 52 par rapport aux valeurs initiales, l'obtention d'une réponse ACR20 à la semaine 24, la variation du score vdH-S à la semaine 52 par rapport aux valeurs initiales, chez les sujets dont le taux de protéine C réactive était anormal au départ et le pourcentage de sujets présentant un taux anormal de protéine C réactive au départ qui ont obtenu une réponse ACR50 à la semaine 24. À la semaine 52, les patients ont commencé la phase de prolongation à long terme, au cours de laquelle les patients qui recevaient le placebo + MTX et dont au moins une articulation était sensible ou enflée sont passés à Simponi à 50 mg + MTX. La dose pouvait être augmentée à 100 mg, à la discrétion de l'investigateur, chez les patients qui recevaient Simponi à 50 mg. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 215 (33,9 %) des sujets traités ont arrêté l'agent à l'étude. Les données sur l'efficacité ont été recueillies jusqu'à la semaine 256 et analysées. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, 62 (39 %) des sujets traités, initialement randomisés pour recevoir le golimumab à 50 mg, ont reçu en continu la dose autorisée de golimumab à 50 mg une fois par mois.

### **Résultats des études**

#### Réduction des signes et des symptômes

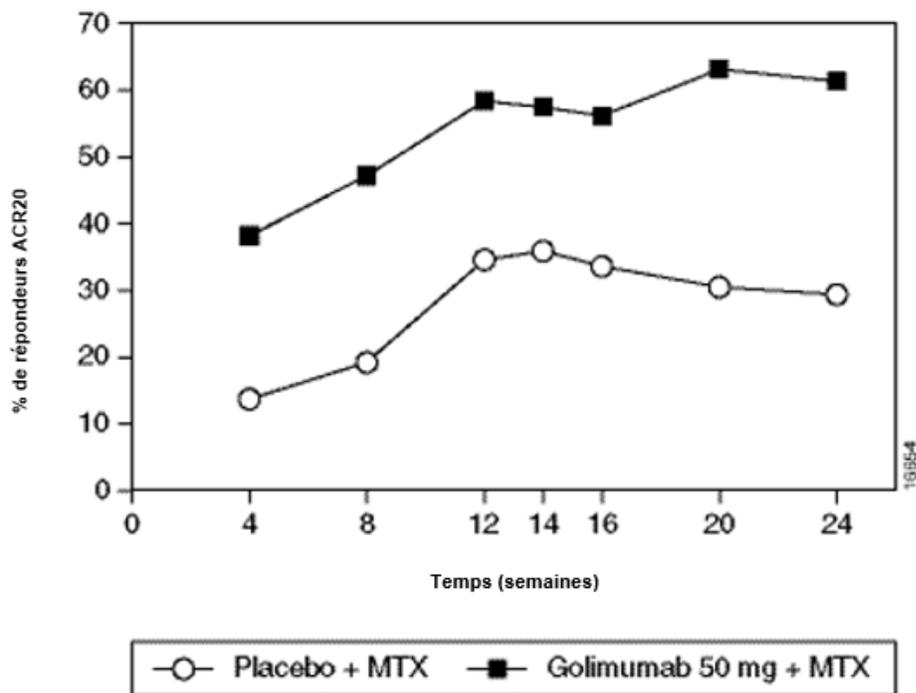
En général, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée pour ce qui est des mesures d'efficacité entre les schémas posologiques de Simponi à 50 mg ou à 100 mg durant chacune des études de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde. La dose des patients participant à l'étude de prolongation à long terme pouvait être modifiée, à la discrétion du médecin de l'étude.

#### **Étude 1 sur la PR (GO-FORWARD)**

Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré la prise de MTX, le traitement par Simponi a donné lieu à une amélioration sur le plan des signes et des symptômes, comme le démontre le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14. Le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 était significativement plus élevé dans le groupe Simponi à 50 mg + MTX que dans le groupe placebo + MTX ( $p \leq 0,001$ ) aux semaines 14 et 24. Le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR50 et une réponse ACR70 était également plus important dans le groupe Simponi à 50 mg + MTX que dans le groupe placebo + MTX aux semaines 14 et 24 ([Tableau 9](#)).

Lorsque les réponses ACR20 ont été considérées en fonction du temps, une amélioration a été constatée dès la première évaluation (semaine 4) suivant la première administration du

traitement composé de Simponi à 50 mg + MTX, et cette amélioration a été maintenue jusqu'à la semaine 24 (Figure 1).



**Figure 1 : Étude 1 sur la PR – Pourcentage de sujets qui ont obtenu une réponse ACR20 jusqu'à la semaine 24; sujets randomisés pour recevoir soit un placebo + MTX, soit Simponi à 50 mg + MTX**

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse DAS28 aux semaines 14 et 24 était respectivement de 72 % et de 73 % chez les patients traités par Simponi à 50 mg + MTX, comparativement à 50 % et 42 % chez les patients sous placebo + MTX. La rémission (définie par une cote DAS28 < 2,6) a été observée à la semaine 24 chez 27 % des patients traités par Simponi à 50 mg + MTX et chez 7 % des patients sous placebo + MTX.

**Tableau 9 : Étude 1 sur la PR – Pourcentage de sujets atteints de PR ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 14 et 24**

	Placebo + MTX (n = 133) <sup>a</sup>	Simponi à 50 mg + MTX* (n = 89) <sup>a</sup>
<b>% de répondeurs ACR20</b>		
Semaine 14	33 %	55 %
Semaine 24	28 %	60 %
<b>% de répondeurs ACR50</b>		
Semaine 14	10 %	35 %
Semaine 24	14 %	37 %
<b>% de répondeurs ACR70</b>		
Semaine 14	4 %	14 %
Semaine 24	5 %	20 %

\* $p \leq 0,001$  pour toutes les comparaisons, à l'exception de la réponse ACR70 à la semaine 14;  $p = 0,008$

<sup>a</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables pour chaque paramètre d'évaluation peut varier selon le moment.

La réponse ACR20 (Felson *et coll.*, 1995) correspond à :

1. Amélioration  $\geq 20$  % sur le plan du nombre d'articulations enflées (66 articulations) et du nombre d'articulations sensibles (68 articulations);
2. Amélioration  $\geq 20$  % des résultats de 3 des 5 évaluations ci-dessous.
  - Évaluation de l'intensité de la douleur par le sujet sur une échelle visuelle analogue de 0 à 10 cm (0 = aucune douleur et 10 = la pire des douleurs)
  - Évaluation générale de l'activité de la maladie par le sujet sur une échelle visuelle analogue de 0 à 10 cm (activité très faible à activité très importante)
  - Évaluation générale de l'activité de la maladie par le médecin sur une échelle visuelle analogue de 0 à 10 cm (absence d'activité arthritique à activité arthritique extrême)
  - Évaluation de la fonction physique par le sujet, telle que mesurée à l'aide du questionnaire HAQ, sur une échelle de 0 à 3 (exercice réalisé sans difficulté/exercice impossible à réaliser)
  - Taux de protéine C réactive

Les réponses ACR50 et ACR70 correspondent à une amélioration  $\geq 50$  % ou  $\geq 70$  % des points 1 et 2 susmentionnés.

Des 89 patients randomisés pour recevoir Simponi à 50 mg + MTX, 70 d'entre eux prenaient toujours Simponi à 50 mg + MTX à la semaine 52. De ces 70 patients, 64 (91 %) et 43 (61 %) ont obtenu une réponse DAS28 et une rémission DAS28, respectivement. À la semaine 104, 48 patients prenaient toujours Simponi à 50 mg + MTX. De ces 48 patients, 40 (83 %), 33 (69 %) et 24 (50 %) ont obtenu les réponses ACR20, 50 et 70, respectivement.

Durant l'étude de prolongation à long terme, parmi les patients initialement randomisés pour recevoir Simponi à 50 mg, 29 d'entre eux ont reçu uniquement un traitement composé de Simponi à 50 mg + MTX jusqu'à la semaine 252. Parmi ceux-ci, 26 (89,7 %) ont montré une réponse ACR 20 à la dernière évaluation de l'efficacité (semaine 256).

Le traitement composé de Simponi à 50 mg + MTX a également donné lieu à une amélioration significativement plus importante de chacune des composantes de la cote ACR, comparativement au traitement composé d'un placebo + du MTX (Tableau 10).

**Tableau 10 : Étude 1 sur la PR – Pourcentage d’amélioration des composantes de la cote ACR aux semaines 14 et 24; sujets randomisés**

	<b>Placebo + MTX (n = 133)<sup>a</sup></b>	<b>Simponi à 50 mg + MTX* (n = 89)<sup>a</sup></b>
<b>Nombre d’articulations enflées</b>		
Valeurs initiales (médiane)	12,0	13,0
Semaine 14	38 %	62 %
Semaine 24	32 %	72 %
<b>Nombre d’articulations sensibles</b>		
Valeurs initiales (médiane)	21,0	26,0
Semaine 14	30 %	60 %
Semaine 24	21 %	62 %
<b>Évaluation de la douleur par le sujet</b>		
Valeurs initiales (médiane)	5,7	6,1
Semaine 14	18 %	55 %
Semaine 24	15 %	50 %
<b>Évaluation globale de l’activité de la maladie par le sujet</b>		
Valeurs initiales (médiane)	5,3	6,0
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	17 %	48 %
<b>Évaluation globale de l’activité de la maladie par le médecin</b>		
Valeurs initiales (médiane)	5,7	6,1
Semaine 14	35 %	55 %
Semaine 24	39 %	62 %
<b>Résultat au questionnaire HAQ</b>		
Valeurs initiales (médiane)	1,25	1,38
Semaine 14	10 %	29 %
Semaine 24	7 %	31 %
<b>Taux de protéine C réactive (mg/dL)</b>		
Valeurs initiales (médiane)	0,8	1,0
Semaine 14	2 %	44 %
Semaine 24	0 %	39 %

\* $p \leq 0,001$  pour toutes les comparaisons

<sup>a</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables pour chaque paramètre d’évaluation peut varier selon le moment.

Nombre d’articulations enflées : Le nombre d’articulations enflées (0-66) a été compté.

Nombre d’articulations sensibles : Le nombre d’articulations sensibles (0-68) a été compté.

Évaluation de la douleur par le sujet : On a demandé aux sujets de déterminer la valeur moyenne de la douleur ressentie au cours de la semaine précédente sur une échelle visuelle analogue. L’échelle variait entre 0 cm (aucune douleur) et 10 cm (la pire des douleurs).

Évaluation globale de l’activité de la maladie faite par le sujet : Les sujets ont évalué globalement l’activité de la maladie sur une échelle visuelle analogue. L’échelle variait entre 0 cm (activité très faible) et 10 cm (activité très importante).

Évaluation globale de l’activité de la maladie faite par le médecin : Les médecins ont évalué globalement l’activité de la maladie sur une échelle visuelle analogue. L’échelle variait entre 0 cm (aucune activité arthritique) et 10 cm (activité arthritique extrême).

HAQ : L’indice d’incapacité du Questionnaire d’évaluation de l’état de santé HAQ évalue le degré de difficulté dans 8 domaines fonctionnels (s’habiller, se lever, manger, marcher, se laver, atteindre des objets, tenir des objets et réaliser

des activités de la vie quotidienne). Une amélioration des résultats au HAQ (intervalle de 0-3) a été calculée de sorte que les valeurs positives indiquent une amélioration (c.-à-d. moins d'incapacité) et les valeurs négatives, une détérioration.

Taux de protéine C réactive : (fourchette normale de 0,0 à 0,60 mg/dL)

### Étude 2 sur la PR (GO-AFTER)

Le traitement par Simponi à 50 mg chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive ayant déjà reçu des agents anti-TNF a donné lieu à une amélioration significative sur le plan des signes et des symptômes, amélioration démontrée par des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 obtenues aux semaines 14 et 24 ([Tableau 11](#)).

Lorsque les réponses ACR20 ont été considérées en fonction du temps, une amélioration a été constatée dès la première évaluation (semaine 4) suivant l'instauration du traitement composé de Simponi à 50 mg + ARMM (MTX, SSZ et/ou HCQ), et cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24.

**Tableau 11 : Étude 2 sur la PR – Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 14 et 24**

	Placebo ± ARMM <sup>a</sup> (n = 150) <sup>b</sup>	Simponi 50 mg ± ARMM <sup>a</sup> (n = 147) <sup>b</sup>	valeur p
<b>% de répondeurs ACR20</b>			
Semaine 14	18 %	35 %	0,001
Semaine 24	16 %	31 %	0,002
<b>% de répondeurs ACR50</b>			
Semaine 14	7 %	15 %	0,021
Semaine 24	4 %	16 %	< 0,001
<b>% de répondeurs ACR70</b>			
Semaine 14	2 %	10 %	0,005
Semaine 24	2 %	9 %	0,009
<sup>a</sup> Les ARMM utilisés dans le cadre de l'étude 2 sur la PR étaient le MTX, l'HCQ et/ou la SSZ (environ 68 %, 8 % et 5 % des patients ont reçu le MTX, l'HCQ et la SSZ, respectivement).			
<sup>b</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables pour chaque paramètre d'évaluation peut varier selon le moment.			

Durant l'étude de prolongation à long terme, parmi les patients initialement randomisés pour recevoir Simponi à 50 mg, 21 d'entre eux ont reçu uniquement un traitement par Simponi à 50 mg jusqu'à la semaine 252. Parmi ceux-ci, 12 (57,1 %) ont montré une réponse ACR 20 à la dernière évaluation de l'efficacité (semaine 256).

Le [Tableau 12](#) indique le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20, selon la raison donnée pour l'interruption du ou des traitements par les agents anti-TNF suivis avant l'étude.

**Tableau 12 : Étude 2 sur la PR – Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 (sujets répartis selon la raison donnée pour avoir cessé le traitement par un ou plusieurs agents anti-TNF suivi avant l'étude)<sup>a</sup>**

	Placebo ± ARMM <sup>b</sup>	Simponi à 50 mg ± ARMM <sup>b</sup>
<b>Sujets ayant obtenu une réponse ACR20</b>		
<b>Manque d'efficacité (% des répondeurs)</b>		
n	94	82
Semaine 14	18 %	35 %*
Semaine 24	16 %	29 %*
<b>Intolérance (% des répondeurs)</b>		
n	24	19
Semaine 14	17 %	32 %
Semaine 24	25 %	37 %
<b>Autres (% des répondeurs)</b>		
n	62	58
Semaine 14	23 %	38 %
Semaine 24	21 %	35 %
<sup>a</sup> Sujets qui avaient déjà reçu l'adalimumab, l'éta nercept ou l'infliximab. Les sujets devaient expliquer pourquoi ils avaient interrompu chaque traitement anti-TNF reçu avant le début de l'étude. <sup>b</sup> Les ARMM utilisés dans le cadre de l'étude 2 sur la PR étaient le MTX, l'HCQ et/ou la SSZ (environ 68 %, 8 % et 5 % des patients ont reçu le MTX, l'HCQ et la SSZ, respectivement). * $p < 0,05$		

Les sujets du groupe Simponi à 50 mg ont également connu une amélioration significativement plus importante de chaque composante de la cote ACR, comparativement aux sujets du groupe placebo. À la semaine 14, le nombre d'articulations enflées a diminué de 44 % chez les sujets du groupe Simponi à 50 mg et de 20 % chez les sujets du groupe placebo. À la semaine 24, ces baisses étaient de 33 % et de 1 %, respectivement. L'amélioration des articulations sensibles à la semaine 14 était de 34 % chez les sujets du groupe Simponi à 50 mg et de 6 % chez les sujets du groupe placebo. À la semaine 24, ces améliorations étaient de 29 % et de -7 %, respectivement. Les évaluations par les sujets et par les médecins ainsi que les résultats au questionnaire HAQ ont également été marquées par une amélioration significative aux semaines 14 et 24 chez les sujets du groupe Simponi à 50 mg comparativement au groupe placebo. À la semaine 14, les sujets du groupe Simponi à 50 mg ont connu une amélioration de 37 % du taux de la protéine C réactive, comparativement à 0 % chez les sujets du groupe placebo, et à la semaine 24, cette amélioration était de 15 % et de 0 %, respectivement.

Le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse DAS28 (selon le taux de protéine C réactive) était significativement plus élevé chez les sujets du groupe Simponi à 50 mg que chez les sujets du groupe placebo à la semaine 14 (56 % comparativement à 27 %;  $p < 0,001$ ) et à la semaine 24 (45 % comparativement à 21 %;  $p < 0,001$ ).

### Étude 3 sur la PR (GO-BEFORE)

Cette étude a été menée auprès de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive qui

n'avaient jamais reçu de MTX ni d'agent anti-TNF. Le paramètre conjoint d'évaluation principal était le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR50 à la semaine 24. Le pourcentage de sujets randomisés au groupe Simponi + MTX qui ont obtenu une réponse ACR50 n'était pas statistiquement significatif comparativement aux sujets sous MTX plus placebo (38,4 % p/r à 29,4 %,  $p = 0,053$ ). Le pourcentage de sujets qui ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24 (principal paramètre d'évaluation secondaire) était de 62 % chez les sujets sous Simponi à 50 mg + MTX, comparativement à 49 % chez les sujets sous placebo + MTX.

À la semaine 52, 60 % et 42 % des patients qui prenaient Simponi à 50 mg + MTX ont obtenu des réponses ACR20 et ACR50, respectivement, comparativement à 52 % et 36 % de ceux qui prenaient le MTX seul.

À la semaine 52, 15 % des patients du groupe Simponi à 50 mg + MTX ont obtenu une réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR70 de façon continue pendant 6 mois, comparativement à 7 % des patients du groupe placebo + MTX.

Durant l'étude de prolongation à long terme, parmi les patients initialement randomisés pour recevoir Simponi à 50 mg, 62 d'entre eux ont reçu uniquement un traitement composé de Simponi à 50 mg + MTX jusqu'à la semaine 252. Parmi ceux-ci, 45 (72,6 %) ont montré une réponse ACR 50 à la dernière évaluation de l'efficacité (semaine 256).

### Réponse radiographique

#### Étude 3 sur la PR (GO-BEFORE)

Dans l'étude GO-BEFORE, la variation par rapport au départ du score vdH-S (score mixte d'évaluation des dommages structuraux mesuré à la radiographie par le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire [PIA] au niveau des mains/poignets et des pieds) a été utilisée pour évaluer l'ampleur des dommages structuraux. Les principaux résultats radiographiques notés à la semaine 52 dans le groupe Simponi à 50 mg sont présentés au [Tableau 13](#).

**Tableau 13 : Changements notés à la radiographie à la semaine 52 par rapport aux valeurs initiales dans l'étude GO-BEFORE**

Changements par rapport valeurs initiales	Placebo + MTX n = 160	Simponi à 50 mg + MTX n = 159	Différence médiane (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Valeur $p^*$
Score vdH-S total				
Moyenne ± ÉT	1,4 ± 4,6	0,7 ± 5,2		
Médiane (fourchette)	0 (-9,0 à 35,0)	0 (-12,4 à 56,9)	0 (0,0 à 0,5)	0,015
Cote d'érosion				
Moyenne ± ÉT	0,8 ± 2,8	0,4 ± 3,0		
Médiane (fourchette)	0 (-5,5 à 23,0)	0 (-12,4 à 31,9)		
Cote PIA				
Moyenne ± ÉT	0,6 ± 2,7	0,3 ± 2,5		
Médiane (fourchette)	0 (-3,5 à 25,9)	0 (-2,5 à 25,0)		
* Valeur $p$ selon le test de van der Waerden.				
<sup>a</sup> La différence médiane et son IC à 95 % ont été évalués par la méthode de Hodges-Lehman.				

À la semaine 52, 74 % des patients du groupe Simponi à 50 mg + MTX ne présentaient aucune progression des dommages structuraux, définie par une variation  $\leq 0$  du score vdH-S total par rapport aux valeurs initiales comparativement à 58 % des patients du groupe MTX + placebo.

### Améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie liée à la santé

#### **Étude 1 sur la PR (GO-FORWARD)**

Les sujets du groupe Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration de l'indice d'incapacité au Questionnaire d'évaluation de l'état de santé HAQ significativement plus importante ( $p < 0,001$ ) que les sujets du groupe placebo à la semaine 14 (moyenne  $\pm$  ÉT :  $0,42 \pm 0,50$  p/r à  $0,16 \pm 0,49$ ) et à la semaine 24 (moyenne  $\pm$  ÉT :  $0,47 \pm 0,55$  p/r à  $0,13 \pm 0,58$ ). Des 89 sujets randomisés pour recevoir Simponi à 50 mg + MTX, 48 suivaient toujours ce traitement à la semaine 104. L'amélioration moyenne ( $\pm$  ÉT) des résultats au questionnaire HAQ par rapport aux valeurs initiales était de  $0,67 \pm 0,64$  chez les patients qui recevaient Simponi à 50 mg + MTX. À la semaine 24, 47 patients sous Simponi à 50 mg + MTX (53,4 %) présentaient une amélioration  $\geq 0,3$  unité au questionnaire HAQ comparativement à 43 patients sous placebo + MTX (33,9 %). À la semaine 104, l'amélioration  $\geq 0,3$  unité au questionnaire HAQ s'est maintenue chez 40 des 47 patients traités par Simponi à 50 mg + MTX (85 %).

Comparativement aux valeurs de départ, les sujets sous Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante ( $p < 0,001$ ) que les sujets sous placebo en ce qui a trait à la composante physique de la cote SF-36 à la semaine 14 (variation moyenne  $\pm$  ÉT :  $8,0 \pm 7,2$  p/r à  $2,4 \pm 7,8$  respectivement) et à la semaine 24 (variation moyenne  $\pm$  ÉT :  $8,3 \pm 8,3$  p/r à  $2,5 \pm 8,1$ ). À la semaine 104, l'amélioration moyenne ( $\pm$  ÉT) par rapport aux valeurs initiales de la composante physique de la cote SF-36 était de  $11,0 \pm 9,7$  chez les patients traités par Simponi à 50 mg + MTX ( $n = 48$ ).

Comparativement aux valeurs de départ, les sujets sous Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante ( $p < 0,001$ ) que les sujets sous placebo en ce qui a trait à la cote FACIT-F à la semaine 14 (moyenne  $\pm$  ÉT :  $7,58 \pm 8,93$  p/r à  $2,27 \pm 9,24$ ) et à la semaine 24 (moyenne  $\pm$  ÉT :  $7,30 \pm 8,65$  p/r à  $2,16 \pm 9,53$ ).

#### **Étude 2 sur la polyarthrite rhumatoïde (GO-AFTER)**

La variation moyenne par rapport au départ des résultats au questionnaire HAQ à la semaine 24 était de  $0,23 \pm 0,50$  chez les sujets sous Simponi à 50 mg comparativement à  $0,03 \pm 0,50$  chez les sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ).

La variation moyenne ( $\pm$  ÉT) par rapport aux valeurs de départ de la cote FACIT-F à la semaine 14 était de  $6,02 \pm 10,14$  chez les sujets sous Simponi à 50 mg comparativement à  $2,16 \pm 9,74$  chez les sujets sous placebo ( $p = 0,001$ ).

### **Rhumatisme psoriasique**

L'innocuité et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (GO-REVEAL), étude multicentrique randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (jusqu'à la semaine 24) portant sur l'administration du traitement par Simponi à 50 mg ou à 100 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines chez 405 sujets adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif (Tableau 14). Tous les patients qui avaient été randomisés au groupe placebo ont reçu Simponi à 50 mg après la semaine 24, mais l'étude

est demeurée à double insu jusqu'à ce que tous les patients aient terminé 52 semaines de traitement. À la semaine 52, les patients commençaient la phase de prolongation à long terme, au cours de laquelle la dose pouvait être portée à 100 mg à la discrétion de l'investigateur chez les patients qui recevaient Simponi à 50 mg. Un traitement concomitant par un ARMM (y compris le MTX), un corticostéroïde ou un AINS pouvait en outre être ajouté à la discrétion de l'investigateur. Les sujets choisis pour l'étude étaient des hommes et des femmes ayant reçu un diagnostic de rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois et présentant une lésion psoriasique cutanée d'au moins 2 cm de diamètre. Les sujets devaient également présenter une forme évolutive de la maladie, et au moins 3 articulations enflées et 3 articulations sensibles malgré la prise d'un ARMM ou d'un AINS. Parmi les sujets sélectionnés, on comptait des patients atteints de tous les sous-types de rhumatisme psoriasique, soit l'arthrite polyarticulaire sans nodules rhumatoïdes (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite des articulations interphalangiennes distales (15 %), la spondylarthrite accompagnée d'arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %).

Les sujets de l'étude ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (n = 113), soit Simponi à 50 mg (n = 146), soit Simponi à 100 mg (n = 146). Les principaux paramètres conjoints d'évaluation étaient le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14 et la variation de la cote vdH-S totale modifiée pour le RP à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Parmi les principaux paramètres d'évaluation secondaires, on comptait le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24, l'obtention d'une réponse PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) 75 à la semaine 14 dans un sous-ensemble de sujets présentant une atteinte psoriasique cutanée sur  $\geq 3$  % de la surface corporelle au début de l'étude, une amélioration au questionnaire HAQ à la semaine 24 et une variation de la composante physique du score SF-36 à la semaine 14, comparativement aux valeurs initiales. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 126 (31,1 %) des sujets randomisés ont arrêté l'agent à l'étude. Les données sur l'efficacité ont été recueillies jusqu'à la semaine 256 et analysées. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 43 (29,4 %) des sujets traités, initialement randomisés pour recevoir le golimumab à 50 mg, ont reçu en continu la dose autorisée de golimumab à 50 mg une fois par mois.

**Tableau 14 : Sommaire des études cliniques contrôlées appuyant l'innocuité et l'efficacité chez des sujets atteints de RP**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie : voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% de femmes)
RP (GO-REVEAL)	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi à 50 mg par voie s.-c. aux 4 semaines durant 104 semaines	146	45,7 ± 10,70 (23 à 78)	39,0 %
		Simponi à 100 mg par voie s.-c. aux 4 semaines durant 104 semaines	146	48,2 ± 10,93 (20 à 77)	41,1 %
		Placebo	113	47,0 ± 10,56 (24 à 70)	38,9 %

### Résultats de l'étude

#### Réduction des signes et des symptômes

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée pour ce qui est des mesures d'efficacité entre les schémas posologiques de Simponi à 50 mg et Simponi à 100 mg dans le cadre de cette étude de phase III sur le RP. Selon la méthodologie de l'étude, la dose des patients participant à l'étude de prolongation à long terme pouvait être modifiée, à la discrétion du médecin de l'étude.

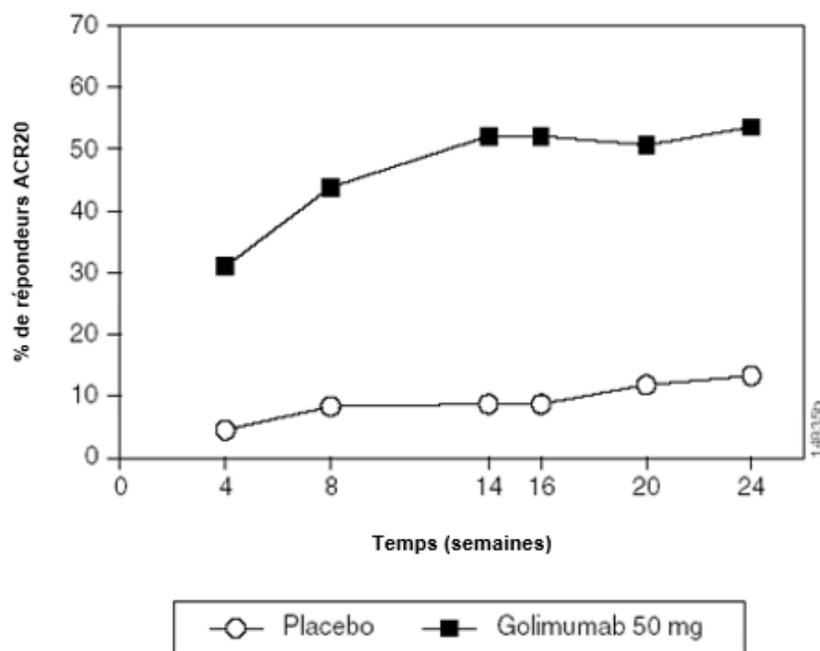
Le traitement par Simponi à 50 mg a donné lieu à une amélioration significative des signes et des symptômes, amélioration démontrée par le pourcentage de patients obtenant la réponse ACR20 à la semaine 14 ( $p < 0,001$ ). Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient semblables, que les sujets aient reçu ou non du MTX en concomitance avec le golimumab (Tableau 15).

**Tableau 15 : Étude sur le RP – Réponse ACR20 à la semaine 14, données stratifiées selon la prise ou non de MTX au début de l'étude; sujets randomisés**

	Placebo	Simponi à 50 mg
Sujets randomisés	113	146
<b>ACR20</b>		
n	113	146
Sujets répondeurs	10 (8,8 %)	74 (50,7 %)
valeur <i>p</i>		< 0,001
Sujets recevant du MTX au départ		
n	55	71
Sujets répondeurs	8 (14,5 %)	38 (53,5 %)
Sujets ne recevant pas du MTX au départ		
n	58	75
Sujets répondeurs	2 (3,4 %)	36 (48,0 %)

D'APRÈS RE247 : [E\_ACR\_27\_A], 11 JUIN 2007, 19:18

L'amélioration de la réponse ACR20 a été observée dès la première évaluation (semaine 4) suivant la première administration de Simponi, et cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 (Figure 2).



**Figure 2 : Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 jusqu'à la semaine 24; sujets randomisés entre le groupe placebo et le groupe Simponi à 50 mg**

Chez les sujets du groupe Simponi à 50 mg et ceux du groupe placebo, les pourcentages de sujets ayant obtenu une réponse ACR50 étaient respectivement de 30 % et de 2 % à la semaine 14 et de 32 % et de 4 % à la semaine 24 ( $p < 0,001$ ). Les pourcentages de sujets ayant obtenu une réponse ACR70 étaient respectivement de 12 % et de 1 % à la semaine 14, et de 19 % et de 1 % à la semaine 24 ( $p < 0,001$ ) pour les groupes sous Simponi à 50 mg et sous placebo. Des 146 sujets randomisés au groupe Simponi à 50 mg, 70 recevaient toujours

cette dose à la semaine 104. De ces 70 patients, 64 (91,4 %), 46 (65,7 %) et 31 (44,3 %) ont obtenu respectivement des réponses ACR20, ACR50 et ACR70. Parmi les 146 sujets randomisés dans le groupe Simponi à 50 mg, 43 patients sont restés à la dose de Simponi à 50 mg jusqu'à la semaine 252. Parmi ceux-ci, 37 (86 %) ont eu une réponse ACR 20 à la dernière évaluation de l'efficacité (semaine 256).

Les réponses observées dans le groupe Simponi à 50 mg étaient similaires, que ces sujets aient ou non reçu du MTX en concomitance avec le golimumab.

Le pourcentage de sujets ayant présenté une réponse selon les critères PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) et une réponse DAS28 (selon le taux de protéine C réactive) était également significativement plus élevé dans le groupe Simponi à 50 mg que dans le groupe placebo aux semaines 14 et 24 ( $p < 0,001$ ).

Le traitement par Simponi a également donné lieu à une amélioration significativement plus importante, comparativement au placebo, de chacune des composantes de la cote ACR ( $p < 0,001$ , [Tableau 16](#)).

**Tableau 16 : Étude sur le RP – Pourcentage d'amélioration des composantes de la cote ACR aux semaines 14 et 24; sujets randomisés**

	Placebo (n = 113) <sup>a</sup>	Simponi à 50 mg* (n = 146) <sup>a</sup>
<b>Nombre d'articulations enflées</b>		
Valeurs initiales (médiane)	10,0	11,0
Semaine 14	8 %	60 %
Semaine 24	0 %	67 %
<b>Nombre d'articulations sensibles</b>		
Valeurs initiales (médiane)	18,0	19,0
Semaine 14	0 %	54 %
Semaine 24	-6 %	66 %
<b>Évaluation de la douleur par le patient</b>		
Valeurs initiales (médiane)	5,4	5,8
Semaine 14	-1 %	48 %
Semaine 24	-2 %	50 %
<b>Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient</b>		
Valeurs initiales (médiane)	5,2	5,2
Semaine 14	2 %	49 %
Semaine 24	-2 %	52 %
<b>Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin</b>		
Valeurs initiales (médiane)	5,2	5,4
Semaine 14	7 %	59 %
Semaine 24	5 %	71 %
<b>Résultat au questionnaire HAQ</b>		
Valeurs initiales (médiane)	1,0	1,0
Semaine 14	0 %	28 %
Semaine 24	0 %	33 %
<b>Protéine C réactive (mg/dL)</b>		

	<b>Placebo (n = 113)<sup>a</sup></b>	<b>Simponi à 50 mg* (n = 146)<sup>a</sup></b>
Valeurs initiales (médiane)	0,60	0,60
Semaine 14	0 %	40 %
Semaine 24	0 %	29 %

\* Valeurs  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons.  
<sup>a</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables en fonction de chaque paramètre d'évaluation peut varier selon le moment.  
Protéine C réactive : fourchette normale : 0,0 à 0,60 mg/dL.

À la semaine 14, les sujets du groupe Simponi à 50 mg atteints d'enthésite au départ ont connu une amélioration significativement plus importante de la cote de l'enthésite par rapport aux valeurs initiales, telle que déterminée par la cote MASES (*PsA-modified Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*), comparativement à ceux au groupe placebo (médiane 50 % p/r à 0 %;  $p < 0,001$ ). Une amélioration significative a été maintenue jusqu'à la semaine 24.

Aux semaines 14 et 24, les sujets du groupe Simponi à 50 mg atteints de dactylite au départ ont connu une amélioration numériquement plus importante de la cote attribuée à la dactylite comparativement à ceux du groupe placebo (médiane 76 % p/r à 0 %,  $p = 0,10$ ; 100 % p/r à 42 %,  $p = 0,09$ , respectivement).

#### Réponse relative aux atteintes psoriasiques cutanées et unguéales

Un pourcentage significativement plus important de sujets du groupe Simponi à 50 mg qui présentaient une atteinte psoriasique cutanée  $\geq 3$  % de la surface corporelle au départ ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 14, comparativement à ceux du groupe placebo. Le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse PASI 50 ou une PASI 90 à la semaine 14 était également plus important dans le groupe Simponi à 50 mg que dans le groupe placebo (Tableau 17). Ces réponses ont été maintenues, voire améliorées, à la semaine 24. Des 109 sujets randomisés au groupe golimumab à 50 mg et qui présentaient une atteinte psoriasique cutanée  $\geq 3$  % de la surface corporelle au départ, 48 recevaient toujours ce traitement à la semaine 104. De ces 48 patients, 33 (68,8 %) ont eu une réponse PASI 75 à la semaine 104.

**Tableau 17 : Étude sur le RP – Réponse PASI à la semaine 14; sujets randomisés présentant une atteinte  $\geq 3$  % de la surface corporelle au départ**

	<b>Placebo (n = 113)<sup>a</sup></b>	<b>Simponi à 50 mg* (n = 146)<sup>a</sup></b>
Sujets présentant une atteinte $\geq 3$ % de la surface corporelle au départ	<b>79</b>	<b>109</b>
% de répondeurs PASI 50	10 %	59 %
% de répondeurs PASI 75	3 %	40 %
% de répondeurs PASI 90	0 %	21 %

\* Valeurs  $p < 0,001$  pour PASI 50, 75 et 90  
<sup>a</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables pour chaque paramètre d'évaluation peut varier selon le moment.

L'indice PASI est une échelle qui sert à évaluer et à classer la gravité des lésions psoriasiques et leur réponse au traitement. Il s'agit d'une cote numérique qui se situe entre 0 et 72.

Dans le système PASI, le corps est divisé en 4 régions : la tête, le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs. Ces régions correspondent respectivement à 10 %, 30 %, 20 % et 40 % de la surface totale du corps. Chacune de ces régions fait l'objet d'une évaluation distincte à l'égard de l'érythème, de l'induration et des squames, qui sont chacun évalués sur une échelle de 0 à 4 (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = grave et 4 = très grave).

Chaque région fait également l'objet d'une évaluation relative à l'étendue des lésions psoriasiques, auxquelles on attribue une cote de 0 à 6, 0 signifiant qu'il n'y a aucune atteinte et 6 signifiant que l'atteinte est de l'ordre de 90 %-100 %.

Une évaluation unguéale globale du médecin et une détermination de l'indice NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) ont été réalisées chez les sujets présentant initialement une atteinte unguéale. Aux semaines 14 et 24, les sujets sous Simponi à 50 mg ont présenté une variation du pourcentage par rapport aux valeurs initiales de l'indice NAPSI et une amélioration des résultats de l'évaluation unguéale globale du médecin significativement plus importante que les sujets sous placebo ( $p \leq 0,015$ ).

#### Réponse radiographique

Les dommages structuraux tant aux mains qu'aux pieds ont été évalués radiographiquement en fonction de la variation par rapport aux valeurs initiales de la cote vdH-S (van der Heijde-Sharp), modifiée pour le RP par l'ajout des articulations interphalangiennes distales (IPD). Les principaux résultats notés à la radiographie à la semaine 24 dans le groupe Simponi à 50 mg sont présentés au [Tableau 18](#).

**Tableau 18 : Étude sur le RP – Changements notés à la radiographie à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales**

Changements par rapport aux valeurs initiales	Placebo n = 113	Simponi à 50 mg n = 146	Différence médiane (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Valeur <i>p</i> *
Score vdH-S total				
Moyenne ± ÉT	0,27 ± 1,26	-0,16 ± 1,31		
Médiane (fourchette)	0 (-4,5 à 6,5)	0 (-7,1 à 5,0)	0 (0,0 à 0,5)	0,011
Cote d'érosion				
Moyenne ± ÉT	0,29 ± 0,91	-0,12 ± 0,99		
Médiane (fourchette)	0 (-2,5 à 3,5)	0 (-5,7 à 2,0)		
Cote PIA				
Moyenne ± ÉT	-0,03 ± 0,65	-0,04 ± 0,57		
Médiane (fourchette)	0 (-3,0 à 4,5)	0 (-2,0 à 3,0)		
* Valeur <i>p</i> selon le test de van der Waerden.				
<sup>a</sup> La différence médiane et l'IC à 95 % ont été évalués par la méthode de Hodges-Lehman.				

Le nombre de patients appartenant à chaque sous-type de PR est trop faible pour permettre de tirer des conclusions concrètes quant aux effets de Simponi sur chaque sous-type de RP.

À la semaine 24, aucune progression des dommages structuraux (définie par une variation  $\leq 0$  du score vdH-S total par rapport aux valeurs initiales) n'a été notée chez 81 % (118/146) des patients du groupe Simponi à 50 mg comparativement à 66 % des patients du groupe placebo. Des 146 patients initialement randomisés au groupe Simponi à 50 mg, des données radiographiques étaient disponibles pour 101 et 66 patients qui suivaient toujours ce traitement aux semaines 52 et 104, respectivement. De ces nombres, 77 % (78/101) et 76 % (50/66) des patients ne présentaient aucune progression, respectivement aux semaines 52 et 104, par rapport aux valeurs initiales.

#### Amélioration de la fonction physique et de la qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude sur le RP, les sujets sous Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante au questionnaire HAQ, ( $p < 0,001$ ) comparativement à ceux sous placebo à la semaine 14 (moyenne ± ÉT : 0,31 ± 0,50 p/r à 0,04 ± 0,44) et à la semaine 24 (moyenne ± ÉT : 0,33 ± 0,55 p/r à -0,01 ± 0,49).

À la semaine 24, le pourcentage de sujets qui ont connu une amélioration significative sur le plan clinique au questionnaire HAQ ( $\geq 0,30$  par rapport aux valeurs de départ) était également significativement plus important chez les sujets sous Simponi à 50 mg que chez ceux sous placebo ( $p < 0,001$ ). À la semaine 104, 69 des 146 (47,3 %) patients randomisés au groupe Simponi à 50 mg recevaient toujours cette dose. L'amélioration moyenne (± ÉT) au questionnaire HAQ était de 0,54 ± 0,55 par rapport aux valeurs initiales chez ces 69 patients.

Dans le cadre de l'étude sur le RP, les sujets du groupe Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport aux valeurs initiales que ceux sous placebo pour ce qui est de la composante physique de la cote SF-36 ( $p < 0,001$ ) à la semaine 14 (variation moyenne ± ÉT : 6,5 ± 8,9 p/r à 0,6 ± 7,7) et à la semaine 24 (variation moyenne ± ÉT : 7,4 ± 9,2 p/r à 0,7 ± 8,7).

Les patients traités par Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport aux valeurs de départ que ceux sous placebo ( $p < 0,05$ ) pour ce qui est de la composante psychologique de la cote SF-36 à la semaine 14 (moyenne  $\pm$  ÉT :  $2,8 \pm 10,3$  p/r à  $0,4 \pm 11,4$ ) et à la semaine 24 (moyenne  $\pm$  ÉT :  $3,4 \pm 10,5$  p/r à  $-0,6 \pm 12,1$ ).

### Spondylarthrite ankylosante

L'innocuité et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans le cadre d'une étude sur la spondylarthrite ankylosante (GO-RAISE), étude multicentrique randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (jusqu'à la semaine 24) portant sur l'administration d'injections sous-cutanées de 50 mg ou de 100 mg de Simponi toutes les 4 semaines à 356 adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive (Tableau 19). Les sujets de cette étude étaient des hommes et des femmes dont les symptômes évoquaient la forme évolutive de la maladie (définie par un indice BASDAI  $\geq 4$  et une cote  $\geq 4$  sur une échelle visuelle analogue de 0 à 10 cm pour ce qui est de la douleur dorsale totale) malgré la prise d'un traitement antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) au cours de l'étude ou avant celle-ci. Les sujets présentant une ankylose totale du rachis cervical et lombaire étaient exclus de l'étude. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 101 (28,5 %) des sujets randomisés ont arrêté l'agent à l'étude. Les données sur l'efficacité ont été recueillies jusqu'à la semaine 256 et analysées. Au cours de la période allant jusqu'à la semaine 252, moment de la dernière administration programmée de l'agent à l'étude, 68 (49,3 %) des sujets traités, initialement randomisés pour recevoir le golimumab à 50 mg, ont reçu en continu la dose autorisée de golimumab à 50 mg une fois par mois.

Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit un placebo ( $n = 78$ ), soit Simponi à 50 mg ( $n = 138$ ), soit Simponi à 100 mg ( $n = 140$ ). Les données contrôlées par placebo sur l'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la fin de la semaine 24. Le paramètre d'évaluation principal était la cote ASAS 20 (*Assessment in Ankylosing Spondylitis 20*) à la semaine 14. Parmi les principaux paramètres d'évaluation secondaires se trouvait la cote ASAS 20 à la semaine 24, l'indice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) à la semaine 14 et l'indice BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) à la semaine 14.

**Tableau 19 : Étude sur la SA – Sommaire des études cliniques contrôlées appuyant l'innocuité et l'efficacité chez des sujets atteints de SA**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie : voie d'administration et durée <sup>a</sup>	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% de femmes)
<b>Spondylarthrite ankylosante (GO-RAISE)</b>	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi à 50 mg ou à 100 mg par voie s.-c. aux 4 semaines durant une période allant jusqu'à 24 semaines			
		Simponi	278	39,3 $\pm$ 12,06	28,4 %
		Placebo	78	(18 à 83)	

<sup>a</sup> Durée de la phase contrôlée

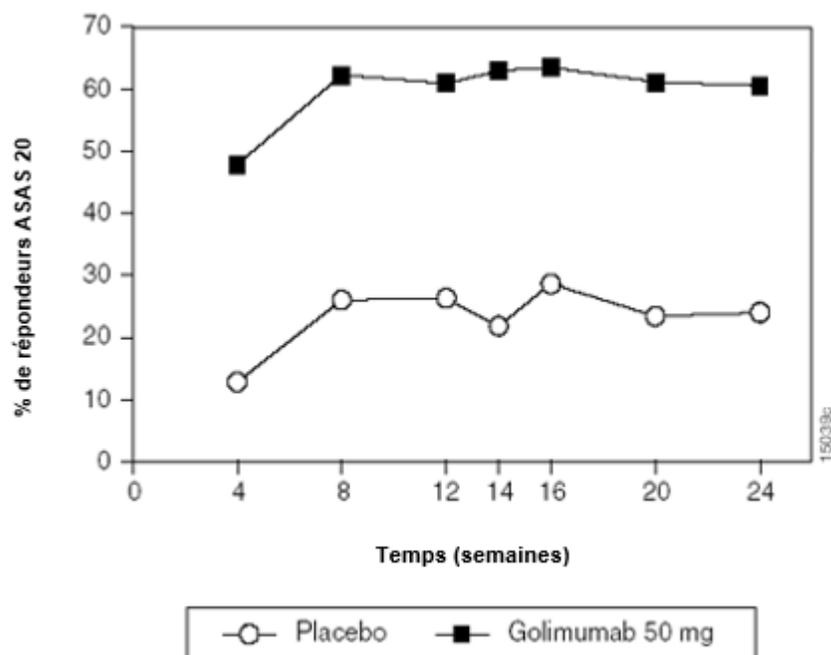
## Résultats de l'étude

### Réduction des signes et des symptômes

En général, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée pour ce qui est des mesures d'efficacité entre les schémas posologiques de Simponi à 50 mg ou à 100 mg durant l'étude de phase III sur la spondylarthrite ankylosante. Au cours de l'étude de prolongation à long terme, la dose des patients pouvait être modifiée, à la discrétion du médecin de l'étude.

À la semaine 14, des réponses ASAS 20 et ASAS 40 ont été obtenues respectivement par 59 % et 45 % des sujets du groupe Simponi à 50 mg et par 22 % et 15 %, respectivement, des sujets du groupe placebo ( $p < 0,001$ , [Tableau 20](#)). Une amélioration des signes et des symptômes, telle que déterminée par la cote ASAS 20, a été observée lors de la première évaluation (semaine 4) suivant la première administration de Simponi, et cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 ([Figure 3](#)).

Parmi les 68 patients restés dans le groupe Simponi à 50 mg jusqu'à la semaine 252, 59 (86,8 %) ont eu une réponse ASAS 20 à la dernière évaluation de l'efficacité (semaine 256).



**Figure 3 : Pourcentage de sujets atteints de SA ayant obtenu une réponse ASAS 20 jusqu'à la semaine 24; sujets randomisés pour recevoir soit un placebo, soit Simponi à 50 mg**

**Tableau 20 : Étude sur la SA – Pourcentage de patients atteints de SA ayant obtenu une réponse ASAS; patients randomisés**

	Placebo (n = 78) <sup>a</sup>	Simponi à 50 mg* (n = 138) <sup>a</sup>
<b>% de répondeurs ASAS 20</b>		
Semaine 14	22 %	59 %
Semaine 24	23 %	56 %
<b>% de répondeurs ASAS 40</b>		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
<p>* Valeurs <math>p \leq 0,001</math> pour toutes les comparaisons.  <sup>a</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables pour chaque paramètre d'évaluation peut varier selon le moment.            Une réponse ASAS 20 (<i>Anderson et al.</i>, 2001) correspond à : 1. Une amélioration <math>\geq 20</math> % par rapport aux valeurs initiales et une amélioration absolue d'au moins 1 sur une échelle de 0 à 10 cm par rapport aux valeurs initiales pour au moins 3 des 4 paramètres suivants : l'évaluation globale par le patient, l'évaluation de la douleur (douleur dorsale totale), l'indice BASFI, l'inflammation (moyenne des réponses aux 2 premières questions de l'indice BASDAI sur les raideurs matinales). 2. L'absence de détérioration par rapport au départ (détérioration définie par une dégradation <math>\geq 20</math> % et une dégradation absolue d'au moins 1 sur une échelle de 0 à 10 cm) pour ce qui est du paramètre restant potentiel.            ASAS 40 : Une réponse ASAS 40 correspond à une amélioration <math>\geq 40</math> % pour 3 des 4 paramètres, et une amélioration absolue d'au moins 2 sur une échelle de 0 à 10 cm sans détérioration associée au paramètre restant.</p>		

Les patients traités par Simponi à 50 mg ont connu une amélioration significativement plus importante de toutes les composantes de la cote ASAS 20 comparativement aux patients sous placebo ([Tableau 21](#)).

**Tableau 21 : Étude sur la SA – Amélioration des composantes de la cote ASAS; sujets randomisés**

	Placebo (n = 78) <sup>a</sup>	Simponi à 50 mg* (n = 138) <sup>a</sup>
<b>Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient<sup>b</sup> (variation médiane comparativement aux valeurs initiales)</b>		
Valeurs initiales (médiane)	7,2	7,0
Semaine 14	-0,8	-2,8
Semaine 24	-0,2	-2,6
<b>Douleur dorsale totale<sup>b</sup> (variation médiane comparativement aux valeurs initiales)</b>		
Valeurs initiales (médiane)	7,6	7,5
Semaine 14	-0,8	-3,5
Semaine 24	-0,4	-3,5
<b>Inflammation<sup>c</sup> (variation médiane comparativement aux valeurs initiales associées aux raideurs matinales)</b>		
Valeurs initiales (médiane)	7,1	7,1
Semaine 14	-0,5	-3,2
Semaine 24	-0,2	-3,6
<b>Douleur dorsale la nuit<sup>b</sup> (variation médiane comparativement aux valeurs initiales)</b>		
Valeurs initiales (médiane)	7,4	7,1
Semaine 14	-0,3	-3,0
Semaine 24	-0,4	-3,1
<b>Protéine C réactive<sup>d</sup> (variation médiane comparativement aux valeurs de départ en mg/dL)</b>		
Valeurs initiales (médiane)	1,2	1,1
Semaine 14	0	-0,7
Semaine 24	0	-0,7
* Valeurs $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons.		
<sup>a</sup> n correspond au nombre de sujets randomisés; le nombre réel de sujets évaluables en fonction de chaque paramètre d'évaluation peut varier selon le moment.		
<sup>b</sup> Échelle visuelle analogue (0 = « meilleur » et 10 = « pire »). Une cote négative ou inférieure à la précédente indique l'amélioration.		
<sup>c</sup> Moyenne des réponses aux 2 dernières questions sur les 6 questions de l'indice BASDAI.		
<sup>d</sup> Fourchette normale 0-0,6 mg/dL.		

Aux semaines 14 et 24, les résultats des mesures d'efficacité additionnelles, comme la rémission partielle (cote ASAS), la réponse ASAS 5/6 et les indices BASDAI 50, 70 et 90 étaient statistiquement significatifs chez les sujets sous Simponi à 50 mg, comparativement à ceux sous placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Amélioration de la fonction physique

L'amélioration médiane de l'indice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) à la semaine 14 était de 1,4 chez les sujets du groupe Simponi à 50 mg, alors que les sujets du

groupe placebo ont présenté une détérioration de l'ordre de 0,1 ( $p < 0,001$ ). L'amélioration de la fonction physique a été maintenue à la semaine 24 par les sujets recevant Simponi.

#### Amélioration de l'amplitude des mouvements

Aucune variation significative de l'indice BASMI n'a été observée aux semaines 14 et 24 dans le groupe Simponi à 50 mg, comparativement au groupe placebo. Cependant, une amélioration médiane significative par rapport aux valeurs initiales a été observée dans le groupe Simponi à 50 mg, comparativement au groupe placebo pour ce qui est de la flexion lombaire aux semaines 14 et 24, de la flexion lombaire latérale à la semaine 24 et de l'écart intermalléolaire aux semaines 14 et 24 ( $p < 0,05$ ).

#### Amélioration de la qualité de vie liée à la santé

Dans le cadre de l'étude sur la SA, la cote de la composante physique du test SF-36 a révélé que le groupe Simponi à 50 mg a présenté une amélioration significativement plus importante par rapport aux valeurs initiales ( $p < 0,001$ ) comparativement au groupe placebo à la semaine 14 (variation moyenne  $\pm$  ÉT :  $8,8 \pm 9,6$  p/r à  $3,0 \pm 7,2$ ). Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24.

#### Amélioration du sommeil

Les patients traités par Simponi à 50 mg ont présenté une amélioration médiane significativement plus importante par rapport aux valeurs initiales des cotes de sommeil établies au moyen des 20 questions du questionnaire d'évaluation du sommeil de Jenkins comparativement à ceux sous placebo à la semaine 14 ( $-3,0$  p/r à  $0,0$ ;  $p < 0,001$ ) et à la semaine 24 ( $-3,0$  p/r à  $-1,0$ ;  $p < 0,001$ ).

### **Spondylarthrite axiale non radiographique**

L'innocuité et l'efficacité de Simponi à 50 mg administré en injections sous-cutanées toutes les 4 semaines ont été évaluées dans le cadre d'une étude (GO-AHEAD) multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (jusqu'à la semaine 16) menée chez des patients adultes atteints de nr-Ax SpA active grave (définie comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondylarthrite axiale, mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les sujets avaient un diagnostic de SpA axiale active d'une durée  $\leq 5$  ans, et une dorsalgie chronique d'une durée  $\geq 3$  mois. Tous les sujets admissibles ont été randomisés selon un rapport 1:1 soit dans le groupe golimumab à 50 mg ( $n = 98$ ) soit dans le groupe placebo ( $n = 100$ ). Les sujets ont été stratifiés selon le taux de CRP (limité à  $\leq 60$  % de patients ayant des taux initiaux de CRP en dessous de la limite supérieure de la normale) et les signes de sacro-iliite (inflammation active) à l'IRM (limité à  $\leq 50$  % de patients n'ayant pas de signes de sacro-iliite à l'IRM au départ). Les patients ayant complété avec succès la partie 1 (semaines 0 à 16) étaient admissibles pour participer à la partie 2 (semaines 16 à 48) de l'essai au cours duquel tous les patients ont reçu Simponi à 50 mg administré par injections sous-cutanées toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48. Des évaluations de l'efficacité ont été menées jusqu'à la semaine 52, et un suivi de l'innocuité jusqu'à la semaine 60. Environ 93 % des patients (176/189) qui recevaient Simponi au début de l'étude de prolongation en mode ouvert (semaine 16) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52).

Les patients inscrits à cette étude étaient atteints d'une forme active de la maladie, définie par un indice BASDAI  $\geq 4$  cm et une cote  $\geq 4$  cm sur une échelle visuelle analogue de douleur dorsale totale, chacune de ces échelles allant de 0 à 10 cm, et avaient eu une réponse inadéquate au traitement par un AINS ou étaient intolérants à ce traitement.

Les patients qui avaient déjà reçu des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  ou tout autre agent biologique ont

été exclus de l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient, à la semaine 16, la réponse ASAS 40, la réponse BASDAI 50, la rémission partielle (cote ASAS) et la variation par rapport au départ de la cote SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) des articulations sacro-iliaques à l'IRM.

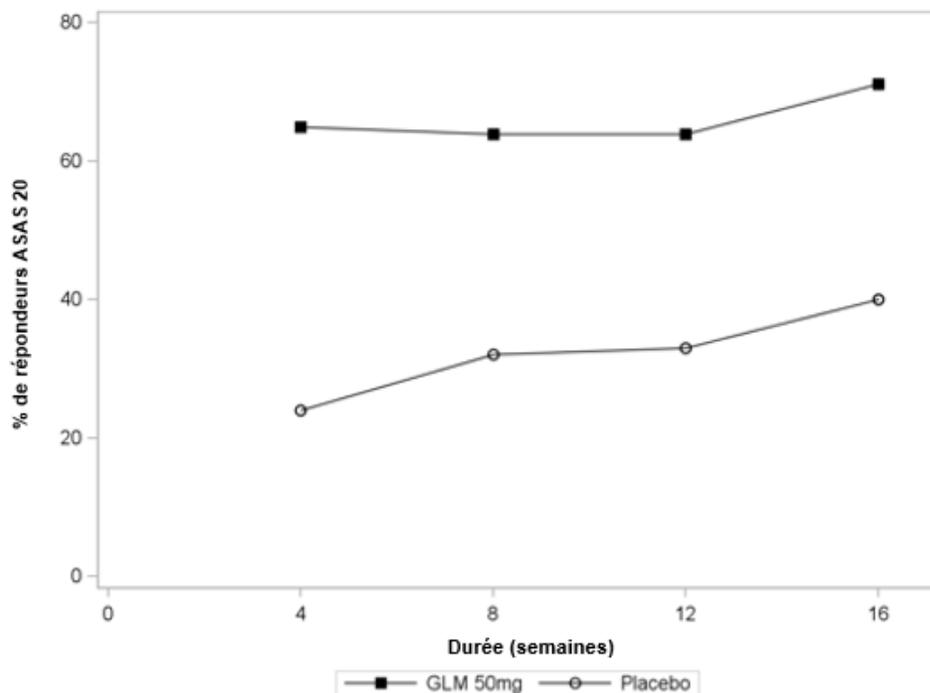
Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement comparables entre les 2 groupes de traitement. Au départ, la majorité des patients (67 %) avaient un diagnostic de nr-Ax SpA depuis moins de 1 an. L'indice BASDAI moyen au départ était de  $6,5 \pm 1,5$  cm. Environ 81 % de la population totale des patients au départ recevaient un traitement pas AINS concomitant. Environ 41 % des patients avaient des taux élevés de CRP > à la limite supérieure de la normale, 67 % des sujets présentaient des signes de sacro-iliite à l'IRM et 80 % avaient des taux élevés de CRP > à la limite supérieure de la normale et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM. La plupart des patients étaient de sexe masculin (57 %), tous (100 %) étaient caucasiens et l'âge moyen était de 31,2 ( $\pm 7,2$ ) ans.

## Résultats de l'étude

Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197). La sous-population comptant les patients qui, au départ, avaient des taux élevés de CRP qui étaient au-dessus de la limite supérieure de la normale et/ou qui présentaient des signes de sacro-iliite à l'IRM (n = 158/197; 80,2 %) a également été évaluée.

### Atténuation des signes et symptômes

Le traitement par Simponi à 50 mg a atténué les signes et symptômes, comme démontré par la proportion de sujets ayant eu une réponse ASAS 20 à la semaine 16 ([Tableau 22](#)). La [Figure 4](#) montre la proportion de sujets ayant obtenu des réponses ASAS 20 par visite.



**Figure 4 : Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ASAS 20 en fonction du temps Tous traités (TT)\***

(\* le même sujet peut ne pas avoir répondu à chaque visite)

**Tableau 22 : Pourcentage de patients atteints de nr-Ax SpA ayant obtenu une réponse ASAS à la semaine 16; patients randomisés et traités**

	Population totale de patients traités	
	Placebo	Simponi à 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
ASAS 20	40 %	71 %
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	31,2 (17,5 à 43,6)	
Valeur de p*	< 0,0001**	
ASAS 40	23 %	57 %
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	33,8 (20,4 à 46,1)	
Valeur de p*	< 0,0001**	
Arrêt prématuré de la période contrôlée par placebo (semaine 16) pour quelque raison que ce soit : groupe golimumab à 50 mg, n = 4 (2 %) ; groupe placebo, n = 3 (1,5 %). Tous les patients qui ont arrêté l'étude avant la semaine 16 ont été considérés comme non répondeurs lors de l'analyse de la réponse.		
Utilisation concomitante d'AINS : placebo 80/100, (80 %) ; golimumab à 50 mg 80/97 (82,5 %).		

<sup>a</sup> n reflètent les patients randomisés et traités.

\* L'erreur de type I a été contrôlée en utilisant une procédure de test fermée.

\*\* Établie d'après la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen ayant comme facteurs de stratification les signes au départ de sacro-iliite à l'IRM (oui ou non) et la détermination du taux de CRP ( $\leq$  à la limite supérieure de la normale ou  $>$  à la limite supérieure de la normale).

La proportion de sujets ayant obtenu une réponse BASDAI 50 à la semaine 16 dans le groupe golimumab à 50 mg (57,7 %) était significativement plus importante ( $p < 0,0001$ ) que dans le groupe placebo (30,0 %).

La proportion de sujets ayant obtenu une rémission partielle ASAS à la semaine 16 dans le groupe golimumab à 50 mg (33,0 %) était significativement plus importante ( $p = 0,0136$ ) que dans le groupe placebo (18,0 %).

Dans la sous-population de patients présentant un taux élevé de CRP (> à la limite supérieure de la normale) et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM au départ, des résultats comparables à ceux de la population totale de patient traités ont été observés pour les composantes ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50 et la rémission partielle ASAS.

Chez les sujets traités par le golimumab à 50 mg qui ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52), les améliorations observées pour les composantes ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50 et la rémission partielle ASAS étaient comparables à celles observées à la semaine 16.

Le [Tableau 23](#) montre le pourcentage d'amélioration des composantes des critères de réponse ASAS dans les groupes Simponi à 50 mg et placebo à la semaine 16.

**Tableau 23 : Amélioration des composantes ASAS 20 à la semaine 16; population totale de patients traités (Moyenne [É-T])**

Composantes de la réponse ASAS 20	Simponi 50 mg (n = 97)			Placebo (n = 100)		
	Valeur de départ	Valeur à la semaine 16	Variation de la valeur à la semaine 16 par rapport à la valeur de départ	Valeur de départ	Valeur à la semaine 16	Variation de la valeur à la semaine 16 par rapport à la valeur de départ
<b>Évaluation globale par le patient (0-10)</b>	6,96 (1,94)	2,98 (2,91)	-3,70 (0,32)	6,23 (2,22)	4,97 (3,18)	-1,49 (0,31)
<b>Dorsalgie totale (0-10)</b>	6,98 (1,78)	2,77 (2,78)	-4,09 (0,30)	6,61 (1,67)	4,74 (3,17)	-1,96 (0,29)
<b>BASFI (0-10)<sup>a</sup></b>	5,26 (2,38)	2,50 (2,53)	-2,63 (0,23)	4,70 (2,53)	3,87 (2,83)	-0,91 (0,22)
<b>Inflammation (0-10)<sup>b</sup></b>	6,80 (1,89)	2,84 (2,48)	-3,82 (0,25)	6,10 (2,05)	4,39 (2,80)	-1,81 (0,24)

<sup>a</sup> BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) est l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath

<sup>b</sup> L'inflammation est la moyenne de 2 auto-évaluations de la raideur signalées par les patients selon l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI pour *Bath AS Disease Activity Index*).

La mobilité de la colonne vertébrale a été évaluée par l'indice BASMI. La variation moyenne par rapport au départ de l'indice BASMI à la semaine 16 était de -0,5 cm dans le groupe golimumab à 50 mg en comparaison à -0,1 cm dans le groupe placebo.

La variation moyenne par rapport au départ du taux de CRP à la semaine 16 était de -0,99 mg/dL dans le groupe golimumab à 50 mg en comparaison à -0,35 mg/dL dans le groupe placebo.

La variation moyenne par rapport au départ de la cote SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) des articulations sacro-iliaques à l'IRM était de -5,3 dans le groupe golimumab à 50 mg et était de -0,9 dans le groupe placebo, à la semaine 16.

La variation par rapport au départ à l'échelle ASQoL à la semaine 16 était de -5,2 dans le groupe golimumab à 50 mg en comparaison à -1,8 dans le groupe placebo.

### Colite ulcéreuse (CU)

L'innocuité et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques multicentriques de phase III, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo auprès de patients âgés de 18 ans et plus.

**Tableau 24 : Sommaire des études cliniques contrôlées appuyant l'innocuité et l'efficacité chez des sujets atteints de CU**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets <sup>a</sup> (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
<b>Étude 1 sur la CU (POURSUIT - Induction)</b>	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Administration par voie s.c. aux semaines 0 et 2 :		38 (29 à 50)	H : 596 F : 469
		placebo	331		
		Simponi 100 mg → 50 mg	72		
		Simponi 200 mg → 100 mg 400 mg → 200 mg	331		
<b>Étude 2 sur la CU (POURSUIT – Maintenance)</b>	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Administration par voie s.c. à la semaine 0, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52		39 (18 à 79)	H : 241 F : 223
		placebo	156		
		Simponi à 50 mg	154		
		Simponi à 100 mg	154		
<sup>a</sup> Les évaluations de l'innocuité pour la phase d'entretien de POURSUIT comprennent 464 sujets randomisés comme l'indique le tableau ci-dessus et 764 sujets non randomisés.					

#### Étude 1 sur la CU (POURSUIT – Induction)

L'étude 1 sur la CU est une étude d'induction menée chez des patients atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active (score Mayo de 6 à 12; sous-score

endoscopique  $\geq 2$ ) qui n'avaient pas répondu de manière satisfaisante ou étaient intolérants aux traitements standard, ou qui présentaient une corticodépendance. L'étude était une combinaison de phase II (détermination de la dose) et de phase III (confirmation de la dose). Dans le volet de détermination de la dose, les patients étaient randomisés dans quatre groupes de traitement : Simponi à 400 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0 et à 200 mg à la semaine 2 (400/200 mg); Simponi à 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0 et à 100 mg à la semaine 2 (200/100 mg); Simponi à 100 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0 et à 50 mg à la semaine 2 (100/50 mg); ou placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 2. Dans le volet de confirmation de la dose, l'efficacité a été évaluée chez 761 patients qui avaient été randomisés pour recevoir soit Simponi à 400 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0 et à 200 mg à la semaine 2, soit Simponi à 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0 et à 100 mg à la semaine 2, soit un placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 2. La prise concomitante par voie orale de doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et (ou) d'agents immunomodulateurs était permise.

### Étude 2 sur la CU (PURSUIT – Maintenance)

L'étude 2 sur la CU est une étude sur le traitement d'entretien qui a évalué 456 patients ayant obtenu une réponse clinique avec le traitement d'induction par Simponi. Les patients étaient randomisés pour recevoir Simponi à 50 mg, Simponi à 100 mg ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. La prise concomitante par voie orale de doses stables d'aminosalicylates et (ou) d'agents immunomodulateurs était permise. La dose de corticostéroïdes devait être diminuée progressivement à partir du début de l'étude sur le traitement d'entretien. L'efficacité de Simponi jusqu'à la semaine 54 a été évaluée dans cette étude. Les patients qui faisaient toujours partie de l'étude sur le traitement d'entretien à la semaine 54 ont poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 216. Des évaluations de l'efficacité ont été menées tout au long de l'étude de prolongation.

### Paramètres cliniques

Le critère d'évaluation principal pour l'étude 1 sur la CU (PURSUIT – Induction) était la réponse clinique à la semaine 6. Les critères d'évaluation secondaires importants étaient la rémission clinique, la cicatrisation de la muqueuse intestinale (amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie), et l'amélioration du score IBDQ, tous ces critères étant évalués à la semaine 6. Le critère d'évaluation principal pour l'étude 2 sur la CU (PURSUIT – Maintenance) était le maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 54. Les critères d'évaluation secondaires importants choisis incluaient la rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54 et la cicatrisation de la muqueuse à la semaine 30 et à la semaine 54.

Dans les deux études, la réponse clinique et la rémission clinique étaient définies à partir du score Mayo, qui est composé de quatre sous-scores : fréquence des selles, rectorragie, résultats endoscopiques et évaluation globale du médecin. Chaque sous-score est exprimé selon une échelle de 0 à 3, où « 0 » dénote une activité normale, et « 3 », une activité intense. Le score Mayo est la somme des 4 sous-scores. La réponse clinique était définie par une diminution du score Mayo  $\geq 30$  % et d'une diminution  $\geq 3$  points par rapport à la semaine 0 de la phase d'induction, s'accompagnant d'une diminution du sous-score des saignements rectaux  $\geq 1$  ou d'un sous-score des saignements rectaux de 0 ou de 1. La rémission clinique était définie par un score Mayo  $\leq 2$  points et par l'absence de sous-score individuel  $> 1$  point. L'amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie (paramètre de l'étude, cicatrisation de

la muqueuse intestinale) était définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 (muqueuse normale ou maladie inactive) ou 1 (érythème, vascularisation réduite, légère friabilité).

Dans l'étude 2 sur la CU, l'activité de la colite ulcéreuse a été évaluée toutes les 4 semaines chez les patients à l'aide du score Mayo partiel (la perte de réponse était confirmée par endoscopie). Pour maintenir un statut de répondeur, un patient devait rester dans un état de réponse clinique continue à chaque évaluation jusqu'à la semaine 54. De même, pour atteindre une rémission durable, un patient devait être en rémission à la semaine 30 et à la semaine 54 (sans présenter de perte de réponse à un moment quelconque jusqu'à la semaine 54).

La qualité de vie liée à la santé était évaluée à l'aide des scores IBDQ, SF-36 et EQ-5D. Le questionnaire IBDQ est spécialement conçu pour les patients atteints de maladie intestinale inflammatoire. Le questionnaire SF-36 est un instrument qui porte sur l'état de santé général et qui est largement utilisé pour évaluer le bien-être physique et mental des patients présentant des maladies et affections diverses. Le questionnaire EQ-5D est un instrument normalisé non spécifique à une maladie permettant de décrire et de mesurer la qualité de vie liée à la santé.

Environ 63 % des patients (358/570) recevant Simponi au début de l'étude de prolongation (semaine 56) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (dernière administration de Simponi à la semaine 212).

## **Résultats de l'étude**

Les résultats pour les paramètres cliniques pendant le traitement d'induction correspondent aux patients randomisés durant le volet de confirmation de la dose de l'étude 1 sur la CU (PURSUIT – Induction, n = 504). Les résultats pour les paramètres cliniques pendant le traitement d'entretien correspondent aux patients de l'étude 2 sur la CU (PURSUIT – Maintenance) qui ont obtenu une réponse clinique avec Simponi après un traitement d'induction antérieur par le golimumab (n = 456).

### Réponse clinique, rémission clinique et amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie

Dans l'étude 1 sur la CU, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse clinique, une rémission clinique et une amélioration de la muqueuse à l'endoscopie était nettement plus important dans le groupe Simponi que dans le groupe placebo à la semaine 6.

Les données de l'étude 2 sur la CU ont montré que la proportion de patients chez qui la réponse clinique s'est maintenue jusqu'à la semaine 54 était significativement plus élevée dans le groupe Simponi à 100 mg que dans le groupe placebo. En outre, la proportion de patients ayant montré une réponse clinique qui ont présenté une rémission clinique et une amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 30 et à la semaine 54 était nettement plus élevée dans le groupe Simponi à 100 mg que dans le groupe placebo.

**Tableau 25 : Proportion de patients atteints de CU ayant obtenu une réponse clinique, une rémission clinique ou une amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie dans les études 1 et 2 sur la CU**

<b>Étude 1 sur la CU (étude de 6 semaines sur le traitement d'induction)</b>			
	<b>Placebo n = 251</b>	<b>Simponi 200/100 mg n = 253</b>	<b>Différence de traitement (IC à 95 %)</b>
Réponse clinique <sup>a</sup> à la semaine 6	30 %	51 %	21 % (12 à 29 %)*
Rémission clinique <sup>a</sup> à la semaine 6	6 %	18 %	11 % (6 à 17 %)*
Amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 6 <sup>a</sup>	29 %	42 %	14 % (5 à 22 %) <sup>†</sup>
<b>Étude 2 sur la CU (étude de 54 semaines sur le traitement d'entretien)<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo n = 154</b>	<b>Simponi 50 mg n = 151</b>	<b>Simponi 100 mg n = 151</b>
Réponse clinique <sup>a</sup> jusqu'à la semaine 54 <sup>c</sup> <i>Différence de traitement IC à 95 %</i>	31 %	47 % 16 % (5 à 27 %) <sup>¶</sup>	50 % 19 % (8 à 29 %) <sup>‡</sup>
Rémission clinique <sup>a</sup> à la semaine 30 et à la semaine 54 <sup>d</sup> <i>Différence de traitement IC à 95 %</i>	16 %	23 % 8 % (-1 à 16 %)	28 % 12 % (3 à 21 %) <sup>§</sup>
* $p < 0,0001$ ; † $p = 0,0014$ ; ‡ $p < 0,001$ ; § $p = 0,004$ ¶ $p = 0,01$ .			
<sup>a</sup> Les patients qui ont eu un changement interdit de médicaments concomitants contre la CU, une stomie ou une colectomie, l'arrêt de l'agent à l'étude dû à un manque d'effet thérapeutique ou un ajustement de la dose dans l'étude 2 sur la CU étaient considérés comme n'ayant pas obtenu de réponse clinique, de rémission clinique ou d'amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie à partir du moment de l'événement.			
<sup>b</sup> Les résultats de l'étude 2 sur la CU s'appuient sur les patients qui avaient obtenu une réponse clinique à Simponi au début de l'étude.			
<sup>c</sup> L'activité de la colite ulcéreuse a été évaluée toutes les 4 semaines chez les patients à l'aide du score Mayo partiel (la perte de réponse a été confirmée par endoscopie). Ainsi, un patient chez qui la réponse clinique s'est maintenue obtenait une réponse à chaque évaluation jusqu'à la semaine 54.			
<sup>d</sup> Un patient devait être en rémission à la semaine 30 et à la semaine 54 (sans présenter de perte de réponse à un moment quelconque jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission soutenue.			

Les patients ayant présenté une amélioration soutenue de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 30 et à la semaine 54 étaient plus nombreux dans le groupe Simponi à 50 mg (42 %, valeur  $p$  nominale  $< 0,05$ ) et dans le groupe Simponi à 100 mg (42 %,  $p < 0,005$ ) que dans le groupe placebo (27 %).

### Score Mayo

Dans l'étude 1 sur la CU (PURSUIT – Induction), une réduction plus importante du score Mayo partiel était évidente dès la semaine 2 dans le groupe Simponi à 200/100 mg, comparativement au groupe placebo et cette réduction s'est maintenue jusqu'à la semaine 6.

La réduction du score Mayo partiel médian (à la semaine 0 de l'étude 2 sur la CU) s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 dans le groupe Simponi à 100 mg et jusqu'à la semaine 48 dans le groupe Simponi à 50 mg; dans le groupe placebo, le score Mayo partiel médian a augmenté après la semaine 8 et a continué d'augmenter avec le temps pour atteindre à la semaine 54 une valeur se rapprochant du score d'avant le traitement d'induction par le golimumab.

La proportion de sujets de l'étude 2 sur la CU dont l'amélioration de chaque sous-score Mayo s'est maintenue de la semaine 0 à la semaine 54 de l'étude 2 sur la CU était plus importante dans le groupe sous 100 mg que dans le groupe placebo.

Parmi les patients participant à l'étude de prolongation, la proportion de sujets présentant une maladie inactive ou légèrement active (selon le sous-score Évaluation globale du médecin du score Mayo) s'est généralement maintenue jusqu'à la semaine 216.

#### Qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude 1 sur la CU (PURSUIT – Induction), l'amélioration moyenne du score IBDQ à la semaine 6 par rapport au départ était nettement plus importante dans le groupe Simponi à 200/100 mg, soit  $27,0 \pm 33,72$ , que dans le groupe placebo, soit  $14,8 \pm 31,25$ ;  $p < 0,0001$ .

### **Simponi I.V.**

#### **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

L'efficacité et l'innocuité de Simponi I.V. ont été évaluées dans un essai clinique multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo. Cet essai, également appelé Étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR – (GO-FURTHER) a été mené chez 592 sujets de  $\geq 18$  ans atteints de PR modérément à sévèrement active, malgré un traitement concomitant par le méthotrexate (MTX) et jamais auparavant traités par un inhibiteur du TNF biologique. Les patients étaient diagnostiqués selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR) au moins 3 mois avant l'administration de l'agent à l'étude et devaient présenter au moins 6 articulations enflées et 6 articulations sensibles. Ils ont été randomisés pour recevoir soit une perfusion intraveineuse de 30 minutes de 2 mg/kg de Simponi I.V. ( $n = 395$ ), soit un placebo ( $n = 197$ ) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines par la suite, et ce, en plus de leur dose d'entretien hebdomadaire de MTX. Tous les patients qui recevaient le placebo et le MTX ont reçu après la semaine 24 Simponi I.V. à raison de 2 mg/kg et du MTX, mais l'essai est demeuré à double insu jusqu'à ce que tous les patients aient terminé les 52 semaines de traitement. Les patients pouvaient continuer à prendre des doses stables concomitantes de corticostéroïdes à faible dose (équivalant à  $\leq 10$  mg de prednisone par jour) et/ou d'AINS. Tous les patients ont continué à recevoir leur dose stable de MTX (15 à 25 mg/semaine) tout au long de l'étude. La prise d'autres ARMM, y compris des agents cytotoxiques ou d'autres agents biologiques, était interdite. Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de sujets ayant obtenu la cote ACR20 à la semaine 14. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de sujets ayant obtenu une cote DAS28 modérée à bonne (déterminée selon le taux de protéine C réactive), l'amélioration des résultats au questionnaire HAQ-DI à la semaine 14 par rapport aux valeurs initiales, la proportion des patients ayant obtenu une cote ACR50 et la variation du score vdH-S (van der Heijde-Sharp) à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Les données sur l'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 52.

**Tableau 26 : Résumé de l'essai clinique contrôlé appuyant l'efficacité chez des sujets atteints de PR**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée <sup>a</sup>	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
Étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR (GO-FURTHER)	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Perfusion de 2 mg/kg de Simponi I.V. aux semaines 0 et 4, et toutes les 8 semaines par la suite durant 24 semaines	395	52 (18 à 83)	81,6 %
		Placebo	197		

<sup>a</sup> Durée de la phase contrôlée

## Résultats de l'étude

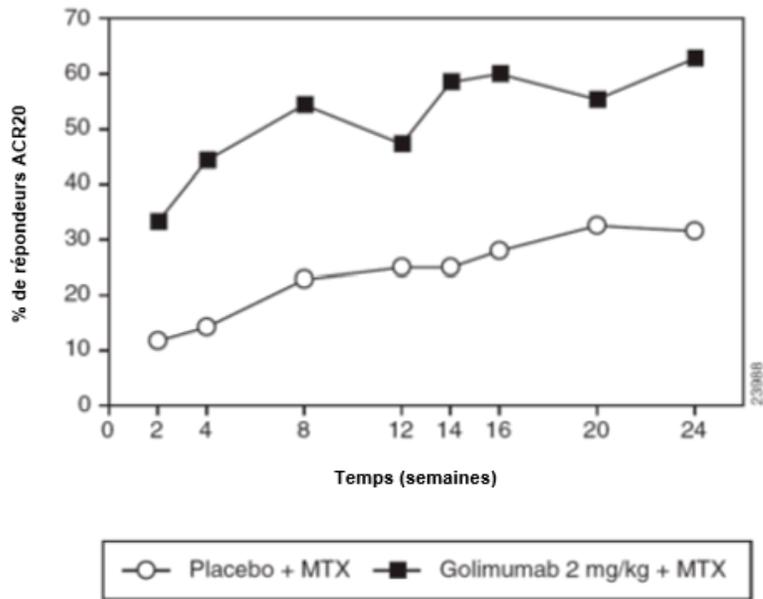
### Réponse clinique

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14 était plus élevé dans le groupe Simponi I.V. + MTX que dans le groupe placebo + MTX. De même, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR50 à la semaine 24 était plus élevé dans le groupe Simponi I.V. + MTX que dans le groupe placebo + MTX. Ces pourcentages sont présentés au [Tableau 27](#) ci-dessous. Les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse ACR20 aux différentes visites de l'étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR sont illustrés à la [Figure 5](#).

**Tableau 27 : Proportion de patients ayant eu une réponse ACR**

Étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR PR active malgré le MTX			
	Placebo + MTX	Simponi I.V. + MTX	IC à 95 % <sup>a</sup>
n <sup>b</sup>	197	395	
<b>ACR 20</b>			
Semaine 14	25 %	59 %	25,9 à 41,4
Semaine 24	32 %	63 %	23,3 à 39,4
<b>ACR 50</b>			
Semaine 14	9 %	30 %	15,3 à 27,2
Semaine 24	13 %	35 %	15,1 à 28,4
<b>ACR 70</b>			
Semaine 14	3 %	12 %	5,3 à 13,4
Semaine 24	4 %	18 %	8,8 à 18,1

<sup>a</sup> Pour la différence des proportions  
<sup>b</sup> n représente les patients randomisés.



L'analyse est basée sur la population en intention de traiter. Pour les données manquantes, on a utilisé la dernière observation reportée. Les patients qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ont été considérés comme non-répondeurs, de même que les patients ayant commencé à prendre des médicaments interdits par le protocole, ou dont le nombre d'articulations affectées n'avait pas diminué d'au moins 10 % à la semaine 16.

**Figure 5 : Étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR : Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse ACR20 en fonction du temps : patients randomisés**

Comme le montre le [Tableau 28](#), lors de l'étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR, l'amélioration de toutes les composantes de la cote ACR était plus importante dans le groupe Simponi I.V. + MTX que dans le groupe placebo + MTX.

**Tableau 28 : Composantes de la cote ACR à la semaine 14**

	<b>Étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR PR active malgré le MTX</b>	
	<b>Placebo + MTX Moyenne (fourchette)</b>	<b>Simponi I.V. + MTX Moyenne (fourchette)</b>
n <sup>a</sup>	197	395
<b>Nombre d'articulations enflées (0 à 66)</b>		
Valeurs initiales	15 (5 à 47)	15 (4 à 56)
Semaine 14	11 (0 à 41)	6 (0 à 37)
<b>Nombre d'articulations sensibles (0 à 68)</b>		
Valeurs initiales	26 (6 à 68)	26 (5 à 68)
Semaine 14	20 (0 à 68)	13 (0 à 68)
<b>Évaluation de la douleur par le sujet (0 à 10)</b>		
Valeurs initiales	6,5 (0,3 à 10,0)	6,5 (1,3 à 10,0)
Semaine 14	5,6 (0,2 à 10,0)	3,9 (0,1 à 9,6)
<b>Évaluation globale de l'activité de la maladie par le sujet (0 à 10)</b>		
Valeurs initiales	6,5 (0,7 à 10,0)	6,5 (1,4 à 10,0)
Semaine 14	5,5 (0,4 à 10,0)	4,0 (0,1 à 9,6)
<b>Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (0 à 10)</b>		
Valeurs initiales	6,3 (0,2 à 9,5)	6,2 (1,5 à 10,0)
Semaine 14	4,9 (0,1 à 9,3)	3,1 (0,0 à 8,2)
<b>Résultat au questionnaire HAQ (0 à 3)</b>		
Valeurs initiales	1,6 (0,0 à 3,0)	1,6 (0,0 à 3,0)
Semaine 14	1,4 (0,0 à 3,0)	1,1 (0,0 à 3,0)
<b>Protéine C réactive (mg/dL) (0 à 1)</b>		
Valeurs initiales	2,2 (0,02 à 10,60)	2,8 (0,07 à 21,10)
Semaine 14	1,8 (0,02 à 10,50)	0,9 (0,02 à 12,00)
Remarque : toutes les valeurs sont des moyennes. <sup>a</sup> n représente les patients randomisés; le nombre réel de patients évaluables pour chaque paramètre peut varier.		

À la semaine 14, une plus grande proportion de patients traités par Simponi I.V. + MTX a obtenu un niveau faible d'activité de la maladie, tel que mesuré par une cote DAS-28-CRP inférieure à 2,6 par comparaison au groupe placebo + MTX (15 % comparé à 5 %; IC à 95 % pour la différence : 6,3 % à 15,5 %).

#### Réponse évaluée à la radiographie

Dans l'étude 1 sur Simponi I.V. dans la PR, les dommages structuraux au niveau des articulations ont été évalués à la radiographie et exprimés comme une variation du score vdH-S (*van der Heijde-Modified Sharp*) et de ses composantes, à savoir le score d'érosion et le degré de pincement de l'interligne articulaire (PIA) à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Comme le montre le [Tableau 29](#), la progression des dommages structuraux évaluée par le score vdH-S total a été inhibée dans le groupe sous Simponi I.V. + MTX comparativement au groupe placebo + MTX.

**Tableau 29 : Variation observée à la radiographie à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales**

	<b>Placebo + MTX (n = 197)<sup>a</sup></b>	<b>Simponi I.V. + MTX (n = 395)<sup>a,b</sup></b>
	<b>Moyenne</b>	<b>Moyenne</b>
<b>Variation du score vdH-S total</b>	1,1	0,03*
<b>Variation du score d'érosion</b>	0,5	-0,1
<b>Variation du PIA</b>	0,6	0,1

<sup>a</sup> n représente le nombre de patients randomisés  
<sup>b</sup> La valeur *p* ne s'applique qu'aux paramètres secondaires principaux.  
\*  $p \leq 0,001$

À la semaine 24, une plus grande proportion de patients du groupe Simponi I.V. + MTX (71 %) ne présentaient pas de progression des dommages structuraux (variation du score vdH-S total  $\leq 0$ ) par comparaison aux patients du groupe placebo + MTX (57 %). À la semaine 52, la variation moyenne du score vdH-S total par rapport au départ était de 1,2 chez les patients randomisés au départ pour recevoir le placebo + MTX et qui ont permuté par la suite pour recevoir Simponi I.V. + MTX à la semaine 16 ou 24. Cette variation était de 0,1 chez les patients randomisés au départ pour recevoir Simponi I.V. + MTX et qui ont continué à recevoir le traitement actif.

#### Amélioration du fonctionnement physique chez les patients atteints de PR

Le fonctionnement physique a été évalué par l'indice d'incapacité du questionnaire HAQ. À la semaine 14, l'amélioration moyenne de l'indice d'incapacité HAQ était plus importante dans le groupe Simponi I.V. + MTX que dans le groupe placebo + MTX (0,5 par comparaison à 0,2; IC à 95 % pour la différence : 0,2 à 0,4).

#### **Rhumatisme psoriasique (RP)**

L'efficacité et l'innocuité de Simponi I.V. ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo portant sur le RP (GO-VIBRANT) mené chez 480 adultes souffrant de RP actif malgré un traitement par un AINS ou un ARMM. Les patients de cet essai avaient reçu un diagnostic de RP au moins six mois auparavant et présentaient des symptômes d'une maladie active ( $\geq 5$  articulations enflées et  $\geq 5$  articulations sensibles, et un taux de CRP  $\geq 0,6$  mg/dL). Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir Simponi I.V. à raison de 2 mg/kg (n = 241) ou un placebo (n = 239) en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0, 4, 12 et 20. Tous les patients sous placebo ont reçu Simponi I.V. aux semaines 24 et 28, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 52. Les patients du groupe Simponi I.V. ont continué à recevoir les perfusions de Simponi I.V. à la semaine 28, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 52. Un traitement antérieur par un médicament biologique n'était pas autorisé.

Les patients pouvaient continuer à recevoir des doses stables de MTX, d'AINS ou de corticostéroïdes oraux à faible dose (équivalant à  $\leq 10$  mg de prednisone par jour) durant l'étude. L'utilisation d'autres ARMM, y compris d'agents cytotoxiques ou d'autres médicaments biologiques, n'était pas autorisée.

Des patients présentant chacun des sous-types de RP ont été admis à l'étude, y compris des patients souffrant d'arthrite polyarticulaire sans nodules rhumatoïdes (44 %), d'arthrite

périphérique asymétrique (19 %), d'une atteinte des articulations interphalangiennes distales (8,1 %), d'une spondylite avec arthrite périphérique (25 %) ou d'arthrite mutilante (4,8 %). La durée médiane du RP était de 3,5 ans; 86 % des patients avaient déjà reçu du MTX, et 35 % des patients avaient déjà utilisé au moins un autre ARMM. Au départ, 76 % et 54 % des patients souffraient d'enthésite et de dactylite, respectivement. Durant l'étude, les médicaments utilisés en concomitance étaient le MTX (70 %), les corticostéroïdes oraux (28 %) et les AINS (71 %).

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR20 à la semaine 14. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient l'amélioration de l'indice d'incapacité au questionnaire HAQ à la semaine 14 par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients obtenant une réponse ACR50 à la semaine 14, la proportion de patients (avec lésions psoriasiques touchant  $\geq 3$  % de la surface corporelle au départ) obtenant une réponse PASI 75 à la semaine 14, la variation du score vdH-S modifié total à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales, et la variation par rapport au départ des composantes physique et psychologique de la cote SF-36 à la semaine 14.

**Tableau 30 : Résumé de l'essai clinique contrôlé appuyant l'efficacité chez des sujets atteints de RP**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
Étude IV sur le RP (GO-VIBRANT)	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi I.V. Perfusion de 2 mg/kg aux semaines 0 et 4, et toutes les 8 semaines par la suite durant 24 semaines	241	46 (19 à 69)	113 (46,9 %)
		Placebo Placebo I.V. aux semaines 0 et 4, 12 et 20	239	47 (18 à 79)	118 (49,4 %)

## Résultats de l'étude

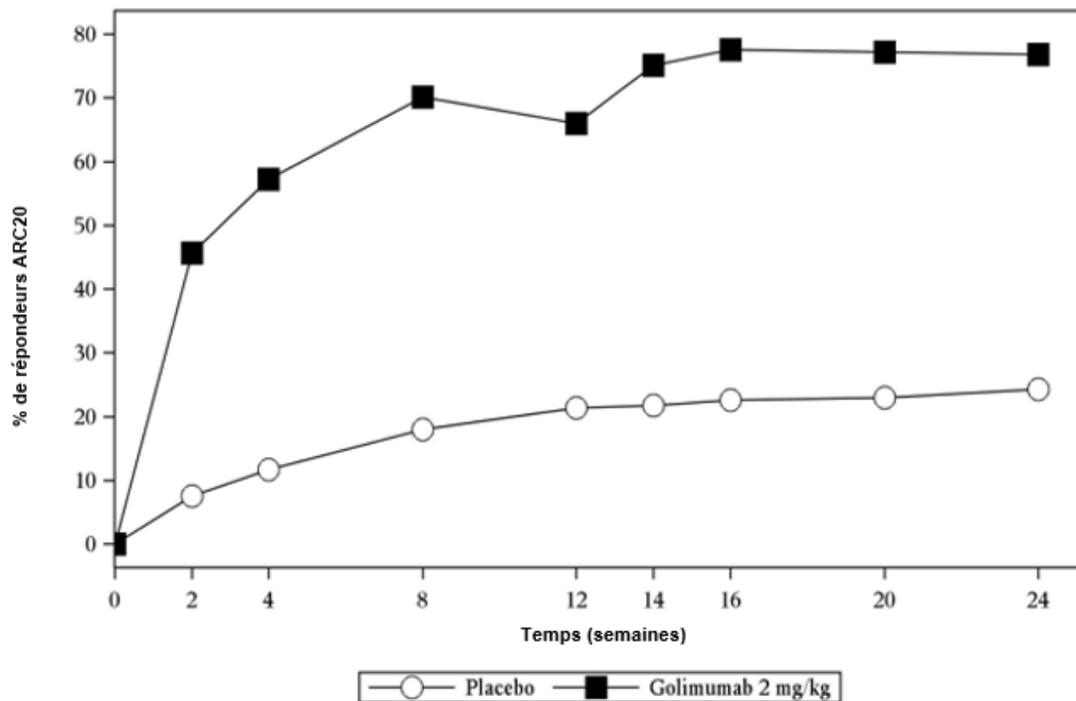
### Réduction des signes et des symptômes

Les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une atténuation significative des signes et des symptômes de RP, tel que démontré par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 14, comparativement aux sujets ayant reçu le placebo (Tableau 31). Ce bienfait a été observé de façon constante chez les patients souffrant des cinq sous-types de RP qui ont été traités par Simponi I.V. Les taux de réponse ACR20 ont été comparables chez tous les patients traités par Simponi I.V., que les sujets aient reçu ou non du MTX en concomitance.

**Tableau 31 : Étude IV sur le RP – Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR aux semaines 14 et 24**

	Placebo	Simponi I.V.	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i>
	(n = 239)	(n = 241)	
<b>Réponse ACR20</b>			
Semaine 14	52 (21,8 %)	181 (75,1 %)	53 % (46 % à 61 %) <i>p</i> < 0,001 <sup>a</sup>
<b>Réponse ACR50</b>			
Semaine 14	15 (6,3 %)	105 (43,6 %)	37 % (30 % à 44 %) <i>p</i> < 0,001 <sup>a</sup>
Semaine 24	15 (6,3 %)	129 (53,5 %)	47 % (40 % à 54 %) <i>p</i> < 0,001 <sup>a</sup>
<b>Réponse ACR70</b>			
Semaine 14	5 (2,1 %)	59 (24,5 %)	22 % (17 % à 28 %) <i>p</i> < 0,001 <sup>a</sup>
ACR : <i>American College of Rheumatology</i>			
<sup>a</sup> Pour contrôler le taux global d'erreurs de type 1 à un seuil de signification de 0,05, les paramètres ont été testés en utilisant une stratégie d'analyses hiérarchiques.			

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à chacune des visites jusqu'à la semaine 24 est présenté à la [Figure 6](#). Le début d'action de Simponi I.V. s'est produit dès la semaine 2.



**Figure 6 : Étude IV sur le RP : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 jusqu'à la semaine 24**

Le [Tableau 32](#) montre l'amélioration des composantes individuelles de la réponse ACR avec Simponi I.V. et avec le placebo à la semaine 14.

**Tableau 32 : Étude IV sur le RP : Variations moyennes des composantes de la réponse ACR à la semaine 14**

	Placebo n = 239 <sup>a</sup>		Simponi I.V. n = 241 <sup>a</sup>	
	Départ	Modification entre le départ et la semaine 14	Départ	Modification entre le départ et la semaine 14
Composantes de la réponse ACR				
Nombre d'articulations enflées (0-66)	14	-2,9	14	-11
Nombre d'articulations sensibles (0-68)	26	-4,2	25	-15
Évaluation de la douleur par le patient (0-100 mm)	64	-11	63	-31
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-100 mm)	63	-11	65	-32
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (0-100 mm)	64	-13	62	-39
Indice d'incapacité au questionnaire HAQ (0 à 3) <sup>b</sup>	1,3	-0,13	1,3	-0,60
Protéine C réactive (mg/L)	20	-2,9	19	-16
Remarque : toutes les valeurs sont des moyennes.				
<sup>a</sup> n représente les patients randomisés; le nombre réel de patients évaluables pour chaque paramètre peut varier.				
<sup>b</sup> Indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé				

Les patients qui présentaient une enthésite au départ ont été évalués afin de déceler une amélioration sur une échelle de 0 à 6 de l'indice d'enthésite de Leeds (LEI). À la semaine 14, les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une amélioration médiane du score LEI de 2,0, comparativement à 0,0 chez les sujets ayant reçu le placebo ( $p < 0,001$ ). Les patients atteints de dactylite au départ ont été évalués afin de déceler une amélioration sur une échelle de 0 à 60. À la semaine 14, les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une amélioration médiane du score de dactylite de 4,0, comparativement à une amélioration médiane de 2,0 chez les patients sous placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Résultats obtenus pour le psoriasis

Parmi les patients qui présentaient une atteinte psoriasique cutanée  $\geq 3$  % de la surface corporelle au départ (82 %), le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse PASI 75 (*Psoriatic Area Severity Index*) à la semaine 14 était significativement plus élevé dans le groupe Simponi I.V. que dans le groupe placebo (59 % vs 14 %,  $p < 0,001$ ).

#### Réponse radiographique

Dans l'étude IV sur le RP, les dommages structuraux dans les articulations ont été évalués à la radiographie et exprimés comme une variation du score vdH-S modifié total à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Simponi I.V. a inhibé la progression des dommages structuraux évaluée par le score vdH-S modifié total comparativement au placebo (-0,4 vs 2,0;  $p < 0,001$ ).

À la semaine 24, la proportion de patients qui ne présentaient pas de progression des dommages structuraux (variation du score vdH-S modifié total  $\leq 0$ ) était de 72 % dans le groupe Simponi I.V. et de 43 % dans le groupe placebo.

#### Fonctionnement physique et réponse

L'évaluation de l'amélioration du fonctionnement physique par l'indice d'incapacité du questionnaire HAQ à la semaine 14 a montré une diminution moyenne (c.-à-d. une amélioration) du score HAQ par rapport au départ significativement plus marquée dans le groupe Simponi I.V. que dans le groupe placebo.

#### Autres résultats liés à la santé

L'état de santé général a été évalué à l'aide du questionnaire abrégé sur la santé SF-36 (36-item Short Form Health Survey). À la semaine 14, les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une augmentation moyenne (c.-à-d. une amélioration) significativement plus marquée sur le plan statistique, par rapport au départ, des composantes physiques et psychologiques, comparativement aux sujets sous placebo.

#### **Spondylarthrite ankylosante (SA)**

L'efficacité et l'innocuité de Simponi I.V. ont été évaluées dans le cadre de l'essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo IV sur la SA (GO-ALIVE) mené chez 208 adultes atteints de SA active qui présentaient une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement par un AINS. Les patients avaient reçu la confirmation de leur diagnostic de SA depuis au moins 3 mois, lequel répondait aux critères de New York modifiés. Les patients présentaient des symptômes d'une maladie active (indice d'activité de la SA de Bath [BASDAI pour *Bath AS Disease Activity Index*]  $\geq 4$ , cote  $\geq 4$  sur une échelle visuelle analogue de 0 à 10 cm [0 à 100 mm] pour ce qui est de la douleur dorsale totale, et taux de protéine C réactive à haute sensibilité  $\geq 0,3$  mg/dL [3 mg/L]). Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir Simponi I.V. à 2 mg/kg (n = 105) ou un placebo (n = 103) en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0, 4 et 12. Tous les patients sous placebo ont reçu Simponi I.V. aux semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 52. Les patients du groupe Simponi I.V. ont continué à recevoir les perfusions de Simponi I.V. à la semaine 20, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la semaine 52. Les patients pouvaient continuer un traitement concomitant par des doses stables de MTX, de SSZ, d'hydroxychloroquine (HCQ), de corticostéroïdes oraux à faible dose (équivalant à  $\leq 10$  mg de prednisone par jour) et/ou d'un AINS durant l'essai. L'utilisation d'autres ARMM, y compris d'agents cytotoxiques ou d'autres médicaments biologiques, n'était pas autorisée.

Le principal paramètre d'évaluation était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*) 20 à la semaine 16.

Dans l'étude IV sur la SA, le délai médian depuis l'apparition de la SA était de 2,8 ans, et la durée médiane de la douleur inflammatoire au dos, de 8 ans; 90 % des patients étaient séropositifs pour le gène HLA-B27, 8,2 % avaient déjà subi une intervention ou une chirurgie au niveau d'une articulation, 5,8 % présentaient une ankylose complète de la colonne, 14 % avaient déjà reçu un traitement par un inhibiteur du TNF biologique (autre que le golimumab) qu'ils avaient dû interrompre au cours des 16 premières semaines de traitement pour une raison autre que le manque d'efficacité (échec du traitement de première intention), et 76 %

avaient déjà utilisé au moins un ARMM. Durant cet essai, les AINS (88 %), la SSZ (38 %), les corticostéroïdes (26 %), le MTX (18 %) et l'HCQ (0,5 %) ont été utilisés en concomitance.

**Tableau 33 : Résumé de l'essai clinique contrôlé appuyant l'efficacité chez des sujets atteints de SA**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
Étude IV sur la SA (GO-ALIVE)	Multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Simponi I.V Perfusion de 2 mg/kg aux semaines 0 et 4, et toutes les 8 semaines par la suite	105	38 (19 à 64)	19 (18,1 %)
		Placebo Perfusion du placebo aux semaines 0, 4 et 12	103	39 (20 à 67)	26 (25,2 %)

## Résultats de l'étude

### Réponse clinique

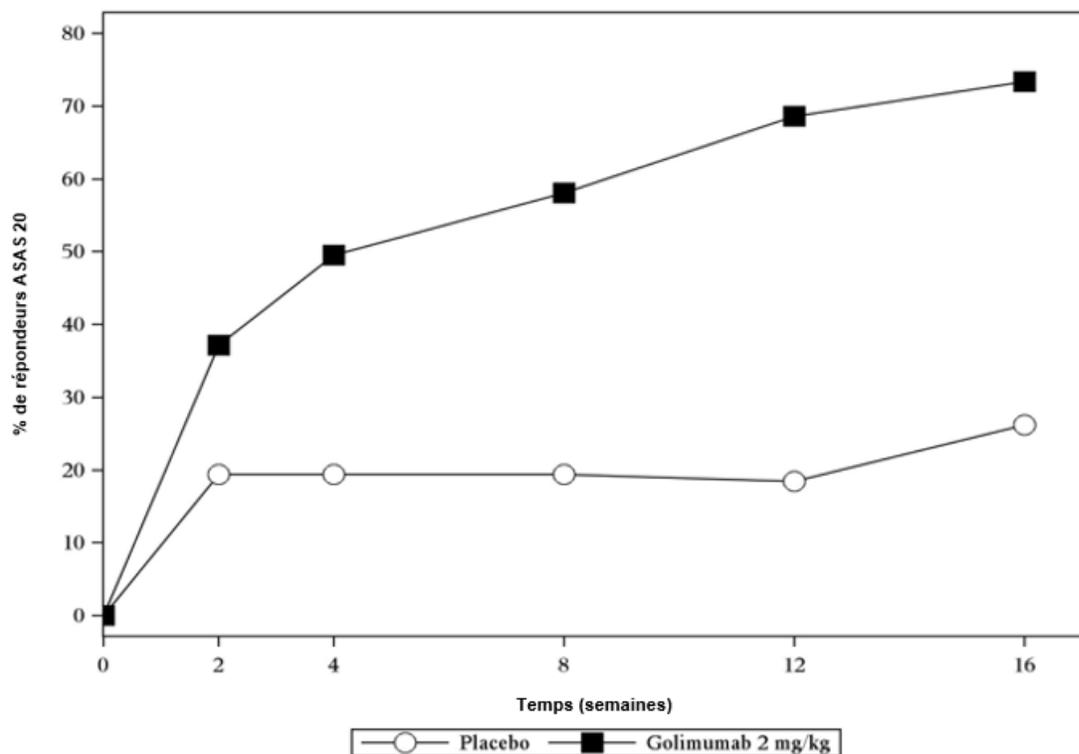
Les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une amélioration significative des signes et des symptômes de SA, comparativement aux sujets ayant reçu le placebo, comme le démontre le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 à la semaine 16 (Tableau 34).

**Tableau 34 : Étude IV sur la SA - Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS à la semaine 16**

	Placebo n = 103	Simponi I.V. n = 105	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur p
Réponse ASAS 20, % (n)	27 (26,2 %)	77 (73,3 %)	47 % (35 % à 59 %) $p < 0,001^a$
Réponse ASAS 40, % (n)	9 (8,7 %)	50 (48,0 %)	39 % (28 % à 50 %) $p < 0,001^a$

<sup>a</sup> Pour contrôler le taux global d'erreurs de type 1 à un seuil de signification de 0,05, les paramètres ont été testés en utilisant une stratégie d'analyses hiérarchiques.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 à chacune des visites jusqu'à la semaine 16 dans l'étude sur la SA est illustré à la Figure 7. Le début d'action de Simponi I.V. s'est produit dès la semaine 2.



**Figure 7 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 jusqu'à la semaine 16**

Le [Tableau 35](#) montre l'amélioration des composantes de la réponse ASAS et d'autres mesures d'activité de la maladie chez les patients traités par Simponi I.V. et chez ceux sous placebo.

**Tableau 35 : Étude IV sur la SA - Variation moyenne des composantes de la réponse ASAS 20 et d'autres mesures d'activité de la maladie entre le début de l'étude et la semaine 16**

	Placebo n = 103 <sup>a</sup>		Simponi I.V. N=105 <sup>a</sup>	
	Départ	Modification entre le départ et la semaine 16	Départ	Modification entre le départ et la semaine 16
Critères de réponse ASAS 20				
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-100 mm) <sup>b</sup>	71	-8,3	73	-34
Douleur dorsale totale (0-100 mm) <sup>c</sup>	73	-12	72	-32
Indice BASFI (0-10) <sup>d</sup>	6,1	-0,5	6,3	-2,4*
Inflammation (0-10) <sup>e</sup>	7,4	-1,1	7,3	-3,6
Indice BASDAI	7,1	-1,1	7,1	-3,1
Indice BASMI <sup>f</sup>	5,0	-0,1	5,0	-0,4*
hsCRP (mg/L)	19	-2,3	20	-17

\*  $p < 0,001$

<sup>a</sup> n représente les patients randomisés; le nombre réel de patients évaluable pour chaque paramètre peut varier.

<sup>b</sup> Mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogue, où 0 = très bien, et 100 = très mauvais.

<sup>c</sup> Mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogue, où 0 = aucune douleur, et 100 = douleur la plus intense.

<sup>d</sup> BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) est l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath

<sup>e</sup> L'inflammation correspond à la moyenne de 2 auto-évaluations de la raideur matinale par le patient selon l'indice BASDAI (*Bath AS Disease Activity Index*).

<sup>f</sup> BASMI = *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

À la semaine 16, un pourcentage significativement supérieur de patients traités par Simponi I.V. ont présenté une faible activité de la maladie (< 2 [sur une échelle de 0 à 10 cm] pour les quatre composantes de la réponse ASAS), comparativement aux patients sous placebo (16,2 % vs 3,9 %).

#### Autres résultats liés à la santé

L'état de santé général a été évalué à l'aide du questionnaire abrégé sur la santé SF-36 (*36-item Short Form Health Survey*). Les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une amélioration moyenne significativement supérieure, comparativement aux sujets sous placebo, des scores des composantes physique et psychologique par rapport au départ.

À la semaine 16, les patients traités par Simponi I.V. ont présenté une diminution moyenne significativement plus marquée (c.-à-d. une amélioration), par rapport au départ, du score à l'échelle sur la qualité de vie liée à la spondylarthrite ankylosante (ASQoL), comparativement aux sujets sous placebo.

## Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

**Tableau 36 : Résumé des données démographiques des patients pour l'essai clinique sur l'AJIp**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de traitement	Nombre de sujets participant à l'étude (n)	Age moyen (intervalle)	Sexe
Étude sur l'administration i.v. dans l'AJIp (GO-VIVA)	Étude de phase III ouverte, multicentrique et à un seul groupe	Golimumab à 80 mg/m <sup>2</sup> administré par perfusion intraveineuse aux Semaines 0, 4 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la Semaine 52	127	11,6 (2 à 17)	F = 93 M = 34

F = sexe féminin; M = sexe masculin

L'efficacité de Simponi I.V. chez les enfants âgés d'au moins 2 ans atteints d'AJIp a été extrapolée à partir de l'efficacité observée chez les patients adultes atteints de PR avec comme support les analyses pharmacocinétiques de population et les analyses exposition-réponse. L'évolution de la maladie, la physiopathologie et les effets chez les enfants sont considérés comme suffisamment conformes à ce qui a été observé chez les adultes à la même exposition.

L'efficacité de Simponi I.V. a également été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte et à un seul groupe menée auprès de 127 enfants (âgés de 2 à moins de 18 ans) atteints d'AJIp active malgré un traitement par MTX pendant au moins 2 mois (GO-VIVA). Tous les patients recevaient Simponi I.V. à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse aux Semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la Semaine 52. Les patients continuaient à recevoir des doses stables de MTX toutes les semaines jusqu'à la Semaine 28; après la Semaine 28, des modifications de la dose de MTX étaient permises. Au début de l'étude, les sous-types de patients atteints d'une AJIp comprenaient : facteur rhumatoïde négatif (43 %), facteur rhumatoïde positif (35 %), arthrite liée à l'enthésite (9 %), extension oligoarticulaire (6 %), arthrite psoriasique juvénile (4 %) et AJI systémique sans manifestations systémiques (3 %). Le nombre médian d'articulations actives au début de l'étude était de 14 et le taux médian de CRP était de 0,47 mg/dL.

### Résultats de l'étude

#### Réponse clinique

L'évaluation de l'efficacité a été évaluée jusqu'à la Semaine 52 comme paramètre d'appoint. À la Semaine 52, 76 % des enfants atteints d'AJI ont obtenu des réponses AJI-ACR 30 (score ACR 30 pour l'arthrite juvénile idiopathique), et 74 %, 65 % et 49 % ont obtenu respectivement des réponses AJI-ACR 50, AJI-ACR 70 et AJI-ACR 90. L'efficacité correspondait généralement aux réponses obtenues chez les patients atteints de PR.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

La toxicité générale du golimumab a été évaluée au cours de deux études de 6 mois portant sur la toxicité de doses répétées menées chez des macaques de Buffon; le golimumab était administré par voie intraveineuse dans une étude et par voie sous-cutanée dans l'autre. Dans l'étude sur l'administration intraveineuse de 6 mois, le golimumab était administré à des macaques de Buffon à des doses de 0 (excipient), 25 et 50 mg/kg une fois par semaine. Aucun effet indésirable lié au golimumab sur les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, les examens physiques, les paramètres ECG, les examens ophtalmiques et la pathologie clinique n'a été observé. Aucun résultat anormal considéré comme étant associé au golimumab n'a été constaté à l'autopsie, à l'exception d'une histoplasmose disséminée observée à la fin d'une période de rétablissement de 3 mois chez un animal ayant reçu la dose de 25 mg/kg. Ce résultat n'est pas inattendu, car les infections opportunistes constituent un risque connu associé aux inhibiteurs du TNF et ont déjà été observées chez des sujets humains traités par des agents anti-TNF.

Au cours de l'étude de 6 mois portant sur l'administration sous-cutanée, des macaques de Buffon ont reçu du golimumab à des doses de 0 (excipient), de 25 ou de 50 mg/kg deux fois par semaine. Aucun effet indésirable lié au golimumab sur les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, les examens physiques, les paramètres ECG, les examens ophtalmologiques, la pathologie clinique et la pathologie anatomique n'a été observé. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité générale du golimumab après l'administration sous-cutanée dans cette étude était de 50 mg/kg deux fois par semaine.

Dans l'étude de 6 mois portant sur l'administration intraveineuse de même que dans l'étude de 6 mois portant sur l'administration sous-cutanée, l'immunotoxicité a été évaluée par une analyse du sous-groupe lymphocytaire, par la réponse immunitaire humorale à l'hémocyanine de patelle (*Keyhole Limpet Hemocyanin* [KLH]) et par l'immunohistopathologie des organes lymphoïdes. Dans les deux études, une légère augmentation du nombre des lymphocytes dans le sang a été observée. De plus, dans l'étude de 6 mois portant sur l'administration intraveineuse, une légère diminution de la réponse immunitaire humorale à la KLH a été constatée. Cette diminution n'a pas été observée dans l'étude de 6 mois portant sur l'administration sous-cutanée au cours de laquelle un protocole d'immunisation différent a été utilisé. Les variations lymphocytaires et la légère réduction de la réponse immunitaire à la KLH sont interprétées comme des réponses biologiques à l'inhibition du facteur TNF $\alpha$ . Aucun effet indésirable lié au golimumab n'a été observé sur l'immunohistopathologie des tissus lymphoïdes.

### Cancérogénicité

Aucune étude portant sur le pouvoir cancérogène du golimumab n'a été effectuée.

### Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée sur le golimumab. Étant donné leurs dimensions moléculaires importantes on ne s'attend pas à ce que les anticorps monoclonaux traversent les membranes cellulaires et nucléaires, ni à ce qu'ils atteignent l'ADN ou interagissent avec celui-ci ou avec tout autre matériel chromosomique.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

La toxicité du golimumab pour la reproduction et le développement a été évaluée dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal et d'une étude sur le développement prénatal et postnatal menées chez des macaques de Buffon gravides. Dans les deux études, les femelles gravides ont reçu du golimumab à des doses de 0 (excipient), de 25 ou de 50 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine.

Dans l'étude sur le développement embryofœtal, le golimumab a été administré pendant la période d'organogenèse du jour 20 au jour 51 de la gestation et les fœtus ont été évalués le jour 100 de la gestation. L'administration du golimumab à des macaques de Buffon pendant la gestation n'a entraîné aucun effet indésirable sur le développement des fœtus, y compris aucun effet indésirable sur le système immunitaire en cours de développement. Ceci a été évalué par une analyse des sous-groupes lymphocytaires du sang de cordon et par immunohistopathologie des tissus lymphoïdes du fœtus. Le golimumab a été détecté dans le sang fœtal du cordon, ce qui démontre le transfert transplacentaire du golimumab. La DSENO pour la toxicité maternelle et développementale du golimumab dans cette étude était de 50 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine.

Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal, le golimumab a été administré du jour 50 de la gestation au jour 33 après la naissance et les petits macaques ont été observés de la naissance à l'âge de 6 mois. L'administration de golimumab n'a produit aucun effet indésirable sur le développement des petits, y compris aucun effet indésirable sur le développement morphologique et fonctionnel, le poids corporel, les examens ophtalmologiques, la pathologie clinique et le fonctionnement du système immunitaire. La pathologie anatomique macroscopique complète et les examens pathologiques microscopiques limités n'ont également pas révélé d'effets indésirables liés au golimumab. Chez les petits, le golimumab absorbé par les fœtus durant la gestation est demeuré présent dans le sérum des petits pendant au moins 6 mois après la naissance. Le golimumab a aussi été décelé dans le lait maternel à des concentrations environ 350 fois plus faibles que les concentrations sériques maternelles. La DSENO pour la toxicité maternelle et développementale du golimumab dans cette étude était de 50 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine.

Une étude sur la fertilité menée chez des souris auxquelles on administrait un anticorps anti-TNF $\alpha$  de souris analogue par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg une fois par semaine n'a montré aucune altération de la fertilité.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

#### PrSIMPONI® (golimumab)

injection de golimumab

#### Auto-injecteur à usage unique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **Simponi** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Simponi** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment le sepsis, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après l'ingestion d'aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et les infections opportunistes (par exemple, des infections fongiques et des infections bactériennes généralisées), ont été signalées chez des patients recevant Simponi ou d'autres médicaments semblables. Ces infections ont causé le décès de certains de ces patients. Si vous êtes atteint d'une infection chronique, si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou si vous avez habité ou voyagé dans une région où les infections appelées histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes, vous devez en informer votre médecin avant de commencer le traitement par Simponi. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet néfaste sur les poumons ou d'autres parties de votre corps. Si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou voyagé, parlez-en à votre médecin. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez le traitement par Simponi, vous devez en avvertir votre médecin immédiatement.
- Avant le traitement par Simponi, vous devez indiquer à votre médecin si vous avez eu la tuberculose, si vous avez été en contact récemment avec une personne possiblement atteinte de tuberculose ou si vous avez d'autres raisons de penser que vous pourriez être vulnérable à cette maladie. Votre médecin réalisera des tests pour dépister la présence de tuberculose et il est possible qu'il vous demande de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par Simponi.
- Le traitement par Simponi doit être interrompu à l'apparition d'une infection grave ou d'un sepsis. Vous devez signaler à votre médecin tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes rappelant ceux de la grippe ou douleur), et ce, pendant toute la durée du traitement par Simponi ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivent la dernière administration. Si vous devez subir une intervention chirurgicale, vous devez mentionner au médecin que vous avez été traité par Simponi.
- Des lymphomes et d'autres cancers, pouvant parfois se révéler mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents recevant des inhibiteurs du TNF, classe de

## **Pourquoi utilise-t-on Simponi?**

Simponi est un médicament délivré sur ordonnance qui a été approuvé pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale non radiographique et de colite ulcéreuse. Ces maladies entraînent la production excessive par l'organisme d'une substance appelée facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha). Lorsqu'une trop grande quantité de cette substance est présente dans l'organisme, le système immunitaire s'attaque à des tissus sains, ce qui cause une inflammation. Le blocage du TNF-alpha par Simponi peut réduire l'inflammation associée à ces maladies, mais peut également diminuer la capacité du système immunitaire à combattre les infections.

- ***Polyarthrite rhumatoïde***

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde active, un traitement par Simponi vous sera administré en association avec du méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, Simponi peut contribuer à réduire les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur), à améliorer la capacité à effectuer les activités simples de la vie quotidienne (telles que s'habiller, marcher et monter des escaliers) et à prévenir les dommages osseux et articulaires.

- ***Rhumatisme psoriasique***

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations qui s'accompagne généralement de psoriasis. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, Simponi vous sera administré seul ou en association avec du méthotrexate. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, Simponi peut contribuer à réduire les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur), à améliorer la capacité à effectuer les activités simples de la vie quotidienne (telles que s'habiller, marcher et monter des escaliers) et à prévenir les dommages osseux et articulaires.

- ***Spondylarthrite ankylosante***

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante active, Simponi vous sera administré pour réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

- ***Spondylarthrite axiale non radiographique***

La spondylarthrite axiale non radiographique est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite axiale non radiographique active grave, vous recevrez Simponi pour atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

- ***Colite ulcéreuse***

La colite ulcéreuse (CU) est un trouble intestinal inflammatoire chronique. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, Simponi peut :

- réduire les signes et les symptômes de la maladie;
- entraîner une rémission de la maladie;
- entraîner une cicatrisation intestinale;

- améliorer la qualité de vie en aidant à se sentir mieux;
- maintenir le contrôle sur les signes et les symptômes de la maladie;
- entraîner une rémission à long terme de la maladie.

### **Comment Simponi agit-il?**

Simponi est un médicament qui agit sur votre système immunitaire. Il peut diminuer la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections. Certains patients ont présenté des infections graves pendant le traitement par Simponi, y compris la tuberculose et des infections fongiques et bactériennes généralisées. Ces infections graves ont causé le décès de certains patients.

### **Quels sont les ingrédients de Simponi?**

Ingrédient médicamenteux : Golimumab

Ingrédients non médicamenteux :

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine

Polysorbate 80

Sorbitol

Eau pour préparations injectables

Le médicament ne renferme aucun agent de conservation.

### **Simponi se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Simponi est offert sous forme d'auto-injecteur à usage unique et de seringue préremplie à usage unique.

Chaque auto-injecteur à usage unique contient 50 mg de golimumab dans 0,5 mL ou 100 mg de golimumab dans 1 mL.

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 50 mg de golimumab dans 0,5 mL ou 100 mg de golimumab dans 1 mL.

### **N'utilisez pas Simponi dans les cas suivants :**

- si la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée;
- si le produit est endommagé;
- si le liquide a changé de couleur, s'il est trouble ou si vous y décelez toute trace de particules en suspension; Simponi est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
- si vous savez ou pensez que le produit a été exposé à des températures extrêmes (par exemple, s'il a été accidentellement congelé ou chauffé).
- si vous avez une infection sévère, comme un sepsis (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave.
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère.
- si vous êtes allergique au golimumab, au latex ou à tout autre ingrédient de la préparation (polysorbate 80 ou sorbitol) ou composant du contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Simponi, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez**

**votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez une infection, aussi mineure soit-elle;
- si vous avez une infection qui ne guérit pas ou des antécédents d'infections qui réapparaissent;
- si vous avez déjà eu la tuberculose ou avez récemment été en contact avec une personne qui pourrait avoir la tuberculose. Votre médecin évaluera la possibilité d'une tuberculose chez vous et réalisera un test cutané ou une prise de sang. Si votre médecin pense que vous présentez un risque de tuberculose, il pourrait vous demander de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par Simponi;
- si vous avez ou avez eu une hépatite B;
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque; vous avez ou avez déjà eu toute autre maladie du cœur. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), vous devez en informer votre médecin;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré. Vous devez informer votre médecin si vous ressentez une faiblesse dans les bras ou les jambes, un engourdissement, des fourmillements ou des troubles de la vision;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'un cancer;
- si vous avez récemment reçu un vaccin ou devez en recevoir un;
- si vous avez récemment reçu ou allez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer);
- si vous êtes allergique au latex;
- si vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou allaitez. Simponi ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de nécessité évidente. Si vous recevez un traitement par Simponi, il faut éviter de devenir enceinte en prenant soin d'utiliser une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière injection de Simponi. Les femmes qui allaitent doivent consulter leur médecin pour savoir si un traitement par Simponi est approprié dans leur cas;
- si vous avez été traitée par Simponi pendant votre grossesse. Il est important d'en informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé, car votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Il est également important que vous les informiez de votre traitement par Simponi avant que votre enfant soit vacciné, car certains vaccins pourraient augmenter le risque d'infection.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.** Cela inclut tout autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondylarthrite axiale non radiographique ou la colite ulcéreuse.

**Les produits suivants pourraient interagir avec Simponi :**

- médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Kineret (anakinra), Orencia (abatacept) ou autres médicaments immunosuppresseurs. Simponi ne doit pas être pris en même temps qu'un traitement par l'anakinra ou l'abatacept. Informez également votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire.

Gardez avec vous une liste de tous les médicaments que vous prenez et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien chaque fois que vous recevez un nouveau médicament.

### **Comment utiliser Simponi?**

#### Où puis-je recevoir une formation sur la technique d'auto-injection de Simponi?

Le réseau BioAdvance® a été créé pour offrir de la formation sur la technique d'auto-injection de Simponi. Les patients peuvent recevoir une formation par des professionnels de la santé qualifiés de BioAdvance® à leur domicile ou dans des cliniques BioAdvance® situées partout au Canada. Pour toute question, communiquez avec votre médecin.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et de la spondylarthrite axiale non radiographique, Simponi à 50 mg est administré une fois par mois, à la même date chaque mois, par injection sous la peau (par voie sous-cutanée) à l'aide d'un auto-injecteur ou d'une seringue préremplie.
- Si vous recevez Simponi pour la colite ulcéreuse, toutes les injections seront administrées par voie sous-cutanée. Vous recevrez une première dose de 200 mg suivie d'une dose additionnelle de 100 mg 2 semaines après la première dose. Par la suite, vous recevrez une dose de 50 mg ou de 100 mg toutes les 4 semaines selon les directives de votre médecin.
- **Le traitement par Simponi doit être encadré et supervisé par votre médecin.** Votre médecin vous informera de la fréquence à laquelle vous devez utiliser Simponi. **N'utilisez pas Simponi plus souvent que prescrit.**
- Vous pourriez vous administrer Simponi vous-même si votre médecin vous donne son accord et à condition de suivre une formation appropriée sur la technique d'injection. Si vous souhaitez vous administrer vous-même Simponi en utilisant l'auto-injecteur SmartJect®, ne faites pas l'auto-injection dans votre bras et ne pincez pas la peau lorsque vous faites l'injection (voir **INSTRUCTIONS POUR INJECTER SIMPONI AU MOYEN D'UN AUTO-INJECTEUR SmartJect® À USAGE UNIQUE**).
- Si vous vous êtes injecté une dose plus forte de Simponi que celle qui vous a été prescrite, appelez votre médecin.
- Il est important de ne pas oublier une dose de Simponi (voir **Dose oubliée**).

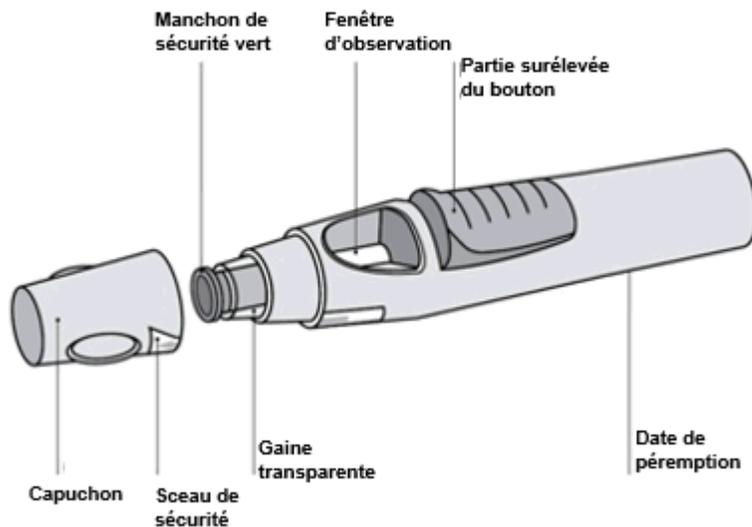
### **INSTRUCTIONS POUR INJECTER SIMPONI AU MOYEN D'UN AUTO-INJECTEUR SmartJect® À USAGE UNIQUE**

**Si vous désirez vous auto-injecter Simponi, vous devez recevoir une formation d'un professionnel de la santé qui vous montrera comment préparer et administrer une injection. Si vous n'avez pas reçu de formation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour planifier une séance de formation.**

**À noter : Il est recommandé d'utiliser vos deux mains pour faire l'injection au moyen d'un auto-injecteur SmartJect®. Consultez les directives à la 3<sup>e</sup> ÉTAPE ci-dessous.**

## 1<sup>re</sup> ÉTAPE : PRÉPARATION EN VUE D'UTILISER L'AUTO-INJECTEUR SmartJect®

Voici à quoi ressemble l'auto-injecteur :



**NE** secouez **JAMAIS** l'auto-injecteur.

**NE** retirez **PAS** le capuchon de l'auto-injecteur avant qu'on vous ait dit de le faire.

**NE** remettez **PAS** le capuchon de l'auto-injecteur en place après son retrait, car l'aiguille pourrait se plier.

### Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur l'auto-injecteur.
- Vous pouvez aussi vérifier la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Si la date de péremption est dépassée, ou si l'auto-injecteur a été gardé à une température ambiante de 25 °C (77 °F) pendant plus de 30 jours ou si l'auto-injecteur a été conservé à une température de plus de 25 °C (77 °F), **N'utilisez PAS** l'auto-injecteur. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.

### Vérifier le sceau de sécurité

- Vérifiez le sceau de sécurité autour du capuchon de l'auto-injecteur. Si le sceau de sécurité est brisé, **N'utilisez PAS** l'auto-injecteur. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.

### Attendre 30 minutes

- Pour assurer une injection adéquate, sortez l'auto-injecteur de sa boîte et laissez-le à la température ambiante pendant 30 minutes, hors de la portée des enfants.



**NE** réchauffez **PAS** l'auto-injecteur d'aucune autre façon (par exemple, **NE** le réchauffez **PAS** dans un four à micro-ondes ou dans de l'eau chaude).

**NE** retirez **PAS** le capuchon de l'auto-injecteur pendant que vous attendez qu'il atteigne la température ambiante.

### Rassembler les fournitures additionnelles

- Préparez les fournitures additionnelles dont vous aurez besoin pour l'injection, notamment un tampon imbibé d'alcool, un tampon d'ouate ou une compresse, ainsi qu'un récipient pour déchets pointus.

### Vérifier le liquide à l'intérieur de l'auto-injecteur SmartJect®

- Examinez le liquide par la fenêtre d'observation de l'auto-injecteur pour vous assurer que la solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
- Vous pouvez aussi voir une bulle d'air – c'est normal.

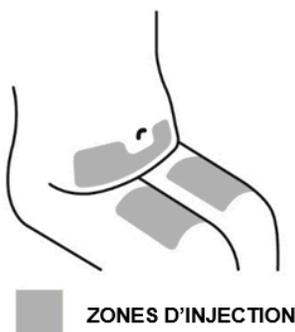
N'utilisez **PAS** l'auto-injecteur si la solution a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des particules. Si tel est le cas, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.

## 2<sup>e</sup> ÉTAPE : CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION (AUTO-INJECTEUR SmartJect®)

### Choisir le site d'injection

Choisissez parmi les zones d'injection suivantes :

- Partie avant du milieu des cuisses, ou
- Bas ventre sous le nombril, à au moins 5 cm (2 po) du nombril.
- **NE** faites **PAS** l'injection dans le bras.
- Il faut alterner les sites d'injection. Si plusieurs injections sont nécessaires au moment de l'administration, elles doivent être administrées en utilisant différents sites d'injection sur le corps.



**!** N'injectez **PAS** le produit dans le bras pour éviter un dysfonctionnement du dispositif ou une blessure accidentelle.

N'injectez **PAS** le produit là où la peau est sensible, contusionnée, rouge, écailleuse ou dure. Évitez les endroits où il y a des cicatrices ou des vergetures.

### Se laver les mains et nettoyer le site d'injection

- Lavez-vous les mains avec soin au savon et à l'eau tiède.
- Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

**NE** touchez **PAS** de nouveau cette zone avant de faire l'injection. Laissez sécher la peau avant de faire l'injection.

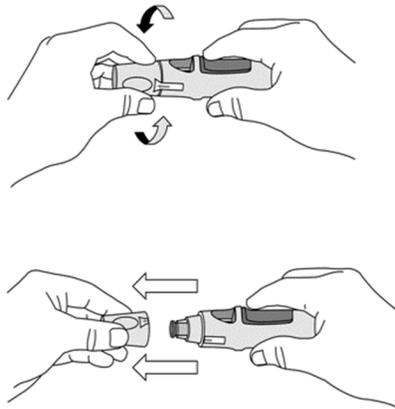
**N'éventez PAS** et **NE** soufflez **PAS** sur la zone propre.

### 3<sup>e</sup> ÉTAPE : INJECTION DE SIMPONI AU MOYEN DE L'AUTO-INJECTEUR SmartJect® À USAGE UNIQUE

#### Retirer le capuchon

Le capuchon **NE** doit **PAS** être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter le médicament. Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon.

- Lorsque vous êtes prêt à faire l'injection, dévissez légèrement le capuchon afin de briser le sceau de sécurité.
- Retirez le capuchon et jetez-le immédiatement à la poubelle.



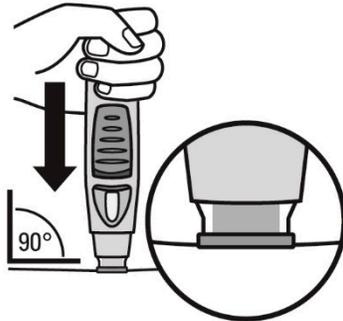
**NE remettez PAS** en place le capuchon, car il pourrait endommager l'aiguille se trouvant à l'intérieur de l'auto-injecteur.

**À noter :** N'utilisez pas l'auto-injecteur si vous l'avez fait tomber alors que le capuchon n'était pas en place. Dans une telle situation, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.

**Appuyer l'auto-injecteur SmartJect® contre la peau, sans pincer la peau**



- Tenez l'auto-injecteur d'une main, de manière naturelle, **au-dessus du bouton bleu**.
- Assurez-vous que le manchon de sécurité vert est stable et qu'il est appuyé bien à plat sur votre peau. Si le dispositif n'est pas stable pendant l'injection, l'aiguille pourrait se plier.
- Afin d'éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille, **NE** pincez **PAS** la peau.
- Lorsque vous positionnez l'auto-injecteur sur la peau, il est important de **NE PAS** toucher le bouton bleu ni d'appuyer dessus.

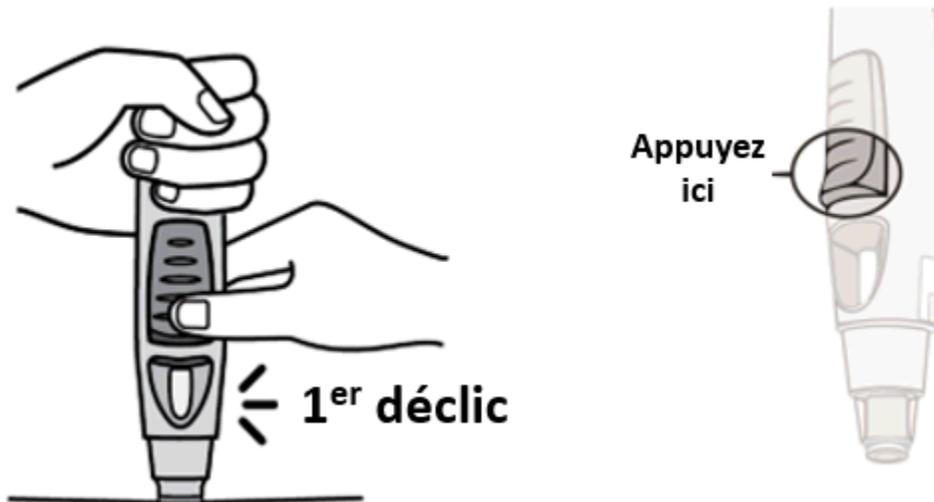


- Appuyez l'embout ouvert de l'auto-injecteur sur la peau à angle droit (à 90 degrés). La pression doit être suffisante pour que le manchon de sécurité vert se rétracte et demeure dans la gaine transparente. Seule la portion la plus large du manchon vert reste hors de la gaine transparente.
- **N'**appuyez **PAS** sur le bouton **avant** que le manchon de sécurité se rétracte dans la gaine transparente. Le dispositif pourrait ne pas fonctionner correctement si le bouton bleu est activé avant que le manchon ne soit complètement rétracté dans la gaine.
- **NE** pincez **PAS** la peau pendant l'injection.



**À noter : Il est recommandé d'utiliser vos deux mains pour faire l'injection au moyen d'un auto-injecteur SmartJect®.**

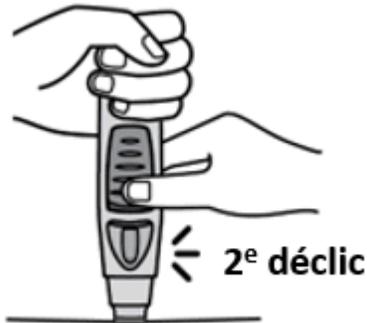
## Presser sur le bouton pour injecter



- Continuez de tenir l'auto-injecteur contre la peau. **Utilisez votre autre main** pour appuyer sur la **partie surélevée à l'avant du bouton** et commencer l'injection. N'appuyez pas sur le bouton tant que l'auto-injecteur n'est pas appuyé contre la peau et que le manchon de sécurité est rétracté dans la gaine transparente.
- Une fois le bouton enfoncé, il restera ainsi, et vous pouvez le relâcher.
- Astuce : Si le bouton semble difficile à enfoncer, n'augmentez pas la pression. Lâchez-le, retirez l'auto-injecteur du site et recommencez. Évitez d'appuyer sur le bouton avant que le manchon de sécurité vert ne soit complètement rétracté.
- **Vous entendrez un dé clic fort – ne vous inquiétez pas.** Le premier dé clic indique que l'aiguille est insérée et que l'injection est amorcée. Il est possible que vous ressentiez ou non la piqûre de l'aiguille à ce moment-là.

**NE retirez PAS l'auto-injecteur de la peau. Si vous le retirez, vous n'obtiendrez peut-être pas la dose complète du médicament.**

Attendez le deuxième déclic, qui se fera entendre après 3 à 6 secondes, mais cela peut parfois prendre jusqu'à 15 secondes.



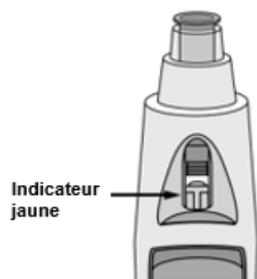
- Continuez de tenir l'auto-injecteur contre la peau jusqu'à ce que vous entendiez le deuxième déclic (indiquant que l'injection est terminée et que l'aiguille s'est rétractée dans l'auto-injecteur).
- Retirez l'auto-injecteur du site d'injection.

**À noter :** Si vous n'avez toujours pas entendu le deuxième déclic 15 secondes après avoir appuyé sur le bouton, retirez l'auto-injecteur du site d'injection.

#### 4<sup>e</sup> ÉTAPE : APRÈS L'INJECTION

##### Vérifier la fenêtre d'observation

- Après l'injection, vérifiez la fenêtre d'observation pour vous assurer que l'indicateur jaune est bien visible.
- Cela indique que l'auto-injecteur a bien fonctionné.
- L'indicateur jaune peut ne pas remplir toute la fenêtre d'observation. C'est normal.
- Si vous croyez ne pas avoir reçu votre dose, vérifiez de nouveau l'indicateur jaune pour confirmer qu'elle a été administrée.
- Si l'indicateur jaune n'est pas visible dans la fenêtre d'observation, composez le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide. **N'administrez PAS** une seconde dose sans avoir consulté votre médecin.



##### Élimination de votre auto-injecteur SmartJect®

- Jetez immédiatement l'auto-injecteur dans le récipient pour déchets pointus.
- Ce récipient doit être jeté conformément aux règlements locaux lorsqu'il est plein.



### Utiliser un tampon d'ouate ou une compresse

- Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au site d'injection – c'est normal.
- Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un tampon d'ouate ou une compresse pendant 10 secondes.

**NE** frottez **PAS** le site d'injection.

- Vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif, au besoin.

### Dose habituelle

*Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique*

50 mg de Simponi injecté par voie sous-cutanée, une fois par mois, à la même date chaque mois.

### *Colite ulcéreuse*

Une dose de Simponi de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie d'une dose de 100 mg à la semaine 2, et de 50 mg ou de 100 mg toutes les 4 semaines par la suite. Votre médecin pourra décider de prescrire une analyse de sang (surveillance thérapeutique du médicament) pour déterminer la quantité de golimumab présente dans votre circulation sanguine afin d'optimiser la dose de Simponi.

### Surdose

Dans le cadre d'une étude clinique, des doses uniques pouvant atteindre 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse 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 d'effets indésirables et d'instaurer sur-le-champ le traitement symptomatique qui s'impose.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Simponi, 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**

Les patients qui oublient une dose de Simponi doivent être avisés de s'injecter la dose en question aussitôt qu'ils s'en rendent compte, puis de s'injecter la prochaine dose en suivant le schéma habituel.

Si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Simponi?**

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

Les effets secondaires fréquents associés à l'utilisation de Simponi comprennent : grippe, bronchite, infection des tissus mous, mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, infection des sinus, écoulement nasal, feux sauvages, résultats anormaux aux examens évaluant le fonctionnement du foie, étourdissements, engourdissement ou fourmillements, tension artérielle élevée, fièvre, perte de cheveux et rougeur au site d'injection.

Des effets secondaires graves pouvant nécessiter un traitement peuvent se manifester durant le traitement par Simponi. Parmi les effets secondaires graves possibles de Simponi, on compte :

### ***Infections graves***

(Voir **Comment Simponi agit-il?**) Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant ou après votre traitement par Simponi, vous devez en aviser votre médecin immédiatement parce que ces symptômes peuvent être des signes d'infection : fièvre, frissons, mal de tête, symptômes rappelant ceux de la grippe, sensation de fatigue, toux, sang dans vos expectorations, essoufflement, sueurs nocturnes, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, besoin fréquent d'uriner ou sensation de brûlure pendant que vous urinez, rougeur ou enflure de la peau ou des articulations, feux sauvages, douleurs aux dents, nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur, quelle que soit la région du corps concernée.

Un traitement par un inhibiteur du TNF comme Simponi peut entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B ou que vous pensez l'être, avisez votre médecin, car cela pourrait avoir un effet sur la décision d'entreprendre ou de poursuivre le traitement par Simponi. Votre médecin devrait réaliser une analyse sanguine afin de dépister la présence du virus de l'hépatite B avant d'amorcer un traitement par Simponi.

### ***Réactions allergiques***

Certains patients peuvent présenter des réactions allergiques à Simponi. Parmi ces réactions, certaines peuvent être graves et, dans de rares cas, mettre la vie en danger. Parfois, ces réactions sont survenues après l'administration de la première dose de Simponi. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre l'urticaire, les éruptions cutanées, une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine et une tension artérielle basse ou élevée. Communiquez avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

### ***Capuchon de l'aiguille contenant du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex)***

Le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie et l'auto-injecteur contient du caoutchouc

naturel sec (un dérivé du latex), qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes qui présentent une sensibilité au latex. Vous devez informer votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex ou si vous avez présenté une réaction allergique à l'injection de Simponi.

### ***Réactions au site d'injection***

Certains patients présentent des réactions cutanées au site d'injection après l'administration de Simponi. Ces réactions peuvent comprendre une éruption cutanée légère, une enflure, une ecchymose (un bleu), de l'urticaire, une douleur, un engourdissement et une irritation. Si vous présentez des symptômes sévères au site d'injection, vous devez en informer votre médecin.

### ***Cancer***

Au cours des études cliniques, la survenue d'un cancer du sang appelé lymphome était plus fréquente chez les patients recevant Simponi que celle attendue dans la population générale. Les personnes traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique 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 patients traités par Simponi ou d'autres inhibiteurs du TNF. Dans une étude sur Simponi menée auprès de patients atteints d'asthme sévère persistant, des cancers sont apparus chez les patients traités par Simponi, mais pas chez les patients témoins. Si vous êtes atteint d'asthme sévère persistant, vous devez en parler à votre médecin afin de savoir si un traitement par Simponi vous convient. Certains patients traités par Simponi ont présenté certains types de cancer de la peau comme le mélanome. Si l'aspect de votre peau change ou si vous remarquez l'apparition d'excroissances sur votre peau pendant ou après le traitement, informez-en votre médecin.

Des cas de cancer, y compris de types inhabituels, sont survenus chez des enfants et des adolescents qui prenaient des inhibiteurs du TNF, entraînant parfois le décès du patient. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des médicaments qui inhibent le TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Rarement, un type de lymphome sévère et spécifique appelé lymphome hépatosplénique à lymphocytes T a été observé chez des patients prenant d'autres inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont fait partie Simponi. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné la mort. Presque tous ces patients étaient traités pour la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse avec un inhibiteur du TNF et avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez IMURAN (azathioprine) ou PURINETHOL (6-mercaptopurine) en même temps que votre traitement par Simponi.

Si vous avez déjà eu ou si vous présentez un lymphome ou tout autre type de cancer pendant le traitement par Simponi, vous devez également en informer votre médecin. Que vous décidiez ou non d'accepter un traitement par Simponi, vous devez discuter avec votre médecin des mesures de dépistage du cancer et des répercussions des choix du mode de vie sur le risque d'avoir un cancer.

### ***Insuffisance cardiaque congestive***

Des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ainsi que la survenue de

nouveaux cas ont été signalés chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du TNF, y compris Simponi. Certains de ces patients sont morts. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque, informez-en votre médecin. Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque légère et que votre médecin décide de vous administrer Simponi, vous devrez faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), communiquez immédiatement avec votre médecin.

### ***Événements d'ordre neurologique***

Rarement, des maladies comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré peuvent apparaître chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF. Avisez votre médecin de tout antécédent de maladie neurologique. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes d'une maladie neurologique tels que : modification de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, ou engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps.

### ***Troubles du sang***

Dans certains cas, les patients traités par des inhibiteurs du TNF peuvent présenter un nombre faible de cellules sanguines. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, un saignement ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre médecin.

### ***Vaccination***

Vous devez éviter de recevoir certains vaccins pendant votre traitement par Simponi. Si vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous devez en recevoir un, veuillez en informer votre médecin.

Certains vaccins pourraient causer des infections. Si vous avez reçu Simponi pendant la grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection pendant environ 6 mois après la dernière dose qui vous a été administrée durant la grossesse. Il est important d'informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé de votre traitement par Simponi afin qu'ils puissent décider du moment opportun pour vacciner votre enfant.

### ***Problèmes de foie***

Certains patients sous Simponi ont présenté des problèmes de foie. Les signes pouvant indiquer ce genre de problèmes incluent : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, coloration brun foncé de l'urine, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre, nausées, vomissements et grande fatigue. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez ces symptômes.

### ***Conduite de véhicules et utilisation de machines***

Simponi pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration de Simponi pourrait entraîner des étourdissements. En cas d'étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
Infections graves : fièvre, frissons, mal de tête, symptômes rappelant ceux de la grippe, sensation de fatigue, toux, sang dans les expectorations, essoufflement, sueurs nocturnes, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, besoin fréquent d'uriner ou sensation de brûlure en urinant, rougeur ou enflure de la peau ou des articulations, feux sauvages, douleurs aux dents, ou nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur pendant ou après le traitement par Simponi quelle que soit la région du corps concernée.		✓	✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Réactions allergiques : urticaire, éruptions cutanées, difficulté à respirer, douleur à la poitrine, tension artérielle basse ou élevée.		✓	
Réactions au site d'injection : éruption cutanée, enflure, ecchymose (bleu), urticaire, douleur, engourdissement et irritation.		✓	
Événements d'ordre neurologique : modification de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes et engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps.		✓	
Appendicite		✓	
<b>RARE</b>			
Éruption cutanée rougeâtre-violet qui démange et/ou des lignes filamenteuses blanc-gris sur les membranes muqueuses (réactions lichénoïdes)		✓	

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

## Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

## Conservation

Si vous employez Simponi à domicile, il est important de le conserver dans le réfrigérateur à une température se situant entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) et non dans le congélateur. Simponi ne doit pas être congelé. Gardez le produit dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. N'agitez pas le produit.

Au besoin, par exemple, lorsque vous voyagez, Simponi peut aussi être conservé dans sa boîte d'origine à température ambiante, jusqu'à 25 °C (77 °F) maximum, pour une période unique allant jusqu'à 30 jours. Assurez-vous de le garder à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur pour une conservation à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. On doit se débarrasser de Simponi s'il n'est pas utilisé dans les 30 jours suivant sa sortie du réfrigérateur. Il est recommandé de noter sur la boîte la date de péremption du produit non réfrigéré après laquelle on doit se débarrasser de Simponi.

Toujours garder les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

## Pour en savoir plus sur Simponi :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781. Pour obtenir de l'information sur le réseau BioAdvance®, veuillez contacter le Service de l'information médicale de Janssen Inc. au 1-800-567-3331.

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

Dernière révision : janvier 2024

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

#### Pr**SIMPONI**<sup>®</sup> (golimumab)

injection de golimumab

**Seringue préremplie à usage unique**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **Simponi** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Simponi** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment le sepsis, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après l'ingestion d'aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et les infections opportunistes (par exemple, des infections fongiques et des infections bactériennes généralisées), ont été signalées chez des patients recevant Simponi ou d'autres médicaments semblables. Ces infections ont causé le décès de certains de ces patients. Si vous êtes atteint d'une infection chronique, si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou si vous avez habité ou voyagé dans une région où les infections appelées histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes, vous devez en informer votre médecin avant de commencer le traitement par Simponi. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet néfaste sur les poumons ou d'autres parties de votre corps. Si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou voyagé, parlez-en à votre médecin. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez le traitement par Simponi, vous devez en avertir votre médecin immédiatement.
- Avant le traitement par Simponi, vous devez indiquer à votre médecin si vous avez eu la tuberculose, si vous avez été en contact récemment avec une personne possiblement atteinte de tuberculose ou si vous avez d'autres raisons de penser que vous pourriez être vulnérable à cette maladie. Votre médecin réalisera des tests pour dépister la présence de tuberculose et il est possible qu'il vous demande de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par Simponi.
- Le traitement par Simponi doit être interrompu à l'apparition d'une infection grave ou d'un sepsis. Vous devez signaler à votre médecin tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes rappelant ceux de la grippe ou douleur), et ce, pendant toute la durée du traitement par Simponi ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivent la dernière administration. Si vous devez subir une intervention chirurgicale, vous devez mentionner au médecin que vous avez été traité par Simponi.
- Des lymphomes et d'autres cancers, pouvant parfois se révéler mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents recevant des inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont fait partie Simponi.

## **Pourquoi utilise-t-on Simponi?**

Simponi est un médicament délivré sur ordonnance qui a été approuvé pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale non radiographique et de colite ulcéreuse. Ces maladies entraînent la production excessive par l'organisme d'une substance appelée facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha). Lorsqu'une trop grande quantité de cette substance est présente dans l'organisme, le système immunitaire s'attaque à des tissus sains, ce qui cause une inflammation. Le blocage du TNF-alpha par Simponi peut réduire l'inflammation associée à ces maladies, mais peut également diminuer la capacité du système immunitaire à combattre les infections.

- ***Polyarthrite rhumatoïde***

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde active, un traitement par Simponi vous sera administré en association avec du méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, Simponi peut contribuer à réduire les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur), à améliorer la capacité à effectuer les activités simples de la vie quotidienne (telles que s'habiller, marcher et monter des escaliers) et à prévenir les dommages osseux et articulaires.

- ***Rhumatisme psoriasique***

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations qui s'accompagne généralement de psoriasis. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, Simponi vous sera administré seul ou en association avec du méthotrexate. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, Simponi peut contribuer à réduire les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur), à améliorer la capacité à effectuer les activités simples de la vie quotidienne (telles que s'habiller, marcher et monter des escaliers) et à prévenir les dommages osseux et articulaires.

- ***Spondylarthrite ankylosante***

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante active, Simponi vous sera administré pour réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

- ***Spondylarthrite axiale non radiographique***

La spondylarthrite axiale non radiographique est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite axiale non radiographique active grave, vous recevrez Simponi pour atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

- ***Colite ulcéreuse***

La colite ulcéreuse (CU) est un trouble intestinal inflammatoire chronique. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, Simponi peut :

- réduire les signes et les symptômes de la maladie;
- entraîner une rémission de la maladie;
- entraîner une cicatrisation intestinale;
- améliorer la qualité de vie en aidant à se sentir mieux;
- maintenir le contrôle sur les signes et les symptômes de la maladie;
- entraîner une rémission à long terme de la maladie.

## **Comment Simponi agit-il?**

Simponi est un médicament qui agit sur votre système immunitaire. Il peut diminuer la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections. Certains patients ont présenté des infections graves pendant le traitement par Simponi, y compris la tuberculose et des infections fongiques et bactériennes généralisées. Ces infections graves ont causé le décès de certains patients.

## **Quels sont les ingrédients de Simponi?**

Ingrédient médicamenteux : Golimumab

Ingrédients non médicamenteux :

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine

Polysorbate 80

Sorbitol

Eau pour préparations injectables

Le médicament ne renferme aucun agent de conservation.

## **Simponi se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Simponi est offert sous forme d'auto-injecteur à usage unique et de seringue préremplie à usage unique.

Chaque auto-injecteur à usage unique contient 50 mg de golimumab dans 0,5 mL ou 100 mg de golimumab dans 1 mL.

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 50 mg de golimumab dans 0,5 mL ou 100 mg de golimumab dans 1 mL.

## **N'utilisez pas Simponi dans les cas suivants :**

- si la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée;
- si le produit est endommagé;
- si le liquide a changé de couleur, s'il est trouble ou si vous y décelez toute trace de particules en suspension; Simponi est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle;
- si vous savez ou pensez que le produit a été exposé à des températures extrêmes (par exemple, s'il a été accidentellement congelé ou chauffé);
- si vous avez une infection sévère, comme un sepsis (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave;
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère;
- si vous êtes allergique au golimumab, au latex ou à tout autre ingrédient de la préparation (polysorbate 80 ou sorbitol) ou composant du contenant.

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

- si vous avez une infection, aussi mineure soit-elle;

- si vous avez une infection qui ne guérit pas ou des antécédents d'infections qui réapparaissent;
- si vous avez déjà eu la tuberculose ou avez récemment été en contact avec une personne qui pourrait avoir la tuberculose. Votre médecin évaluera la possibilité d'une tuberculose chez vous et réalisera un test cutané ou une prise de sang. Si votre médecin pense que vous présentez un risque de tuberculose, il pourrait vous demander de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par Simponi;
- si vous avez ou avez eu une hépatite B;
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque; vous avez ou avez déjà eu toute autre maladie du cœur. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), vous devez en informer votre médecin;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré. Vous devez informer votre médecin si vous ressentez une faiblesse dans les bras ou les jambes, un engourdissement, des fourmillements ou des troubles de la vision;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'un cancer;
- si vous avez récemment reçu un vaccin ou devez en recevoir un;
- si vous avez récemment reçu ou allez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer);
- si vous êtes allergique au latex;
- si vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou allaitez. Simponi ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de nécessité évidente. Si vous recevez un traitement par Simponi, il faut éviter de devenir enceinte en prenant soin d'utiliser une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière injection de Simponi. Les femmes qui allaitent doivent consulter leur médecin pour savoir si un traitement par Simponi est approprié dans leur cas;
- si vous avez été traitée par Simponi pendant votre grossesse. Il est important d'en informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé, car votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Il est également important que vous les informiez de votre traitement par Simponi avant que votre enfant soit vacciné, car certains vaccins pourraient augmenter le risque d'infection.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.** Cela inclut tout autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondylarthrite axiale non radiographique ou la colite ulcéreuse.

**Les produits suivants pourraient interagir avec Simponi :**

- médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Kineret (anakinra), Orencia (abatacept) ou autres médicaments immunosuppresseurs. Simponi ne doit pas être pris en même temps qu'un traitement par l'anakinra ou l'abatacept. Informez également votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire.

Gardez avec vous une liste de tous les médicaments que vous prenez et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien chaque fois que vous recevez un nouveau médicament.

## Comment utiliser Simponi?

### Où puis-je recevoir une formation sur la technique d'auto-injection de Simponi?

Le réseau BioAdvance® a été créé pour offrir de la formation sur la technique d'auto-injection de Simponi. Les patients peuvent recevoir une formation par des professionnels de la santé qualifiés de BioAdvance® à leur domicile ou dans des cliniques BioAdvance® situées partout au Canada. Pour toute question, communiquez avec votre médecin.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

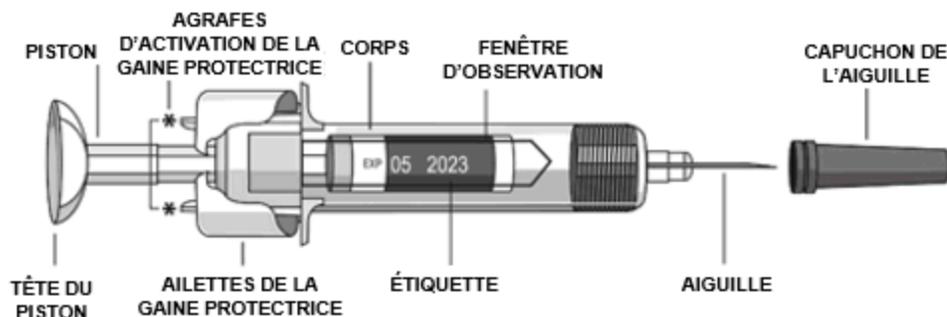
- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et de la spondylarthrite axiale non radiographique, Simponi à 50 mg est administré une fois par mois, à la même date chaque mois, par injection sous la peau (par voie sous-cutanée) à l'aide d'un auto-injecteur ou d'une seringue préremplie.
- Si vous recevez Simponi pour la colite ulcéreuse, toutes les injections seront administrées par voie sous-cutanée. Vous recevrez une première dose de 200 mg suivie d'une dose additionnelle de 100 mg 2 semaines après la première dose. Par la suite, vous recevrez une dose de 50 mg ou de 100 mg toutes les 4 semaines selon les directives de votre médecin.
- Le traitement par Simponi doit être encadré et supervisé par votre médecin. Votre médecin vous informera de la fréquence à laquelle vous devez recevoir ou utiliser Simponi. **Ne recevez pas ou n'utilisez pas Simponi plus souvent que prescrit.** Vous pourriez vous administrer Simponi vous-même si votre médecin vous donne son accord et à condition de suivre une formation appropriée sur la technique d'injection (voir **INSTRUCTIONS POUR INJECTER SIMPONI À L'AIDE D'UNE SERINGUE PRÉREMPLIE**).
- Si vous recevez ou si vous vous injectez une dose plus forte de Simponi que celle qui vous a été prescrite, appelez votre médecin.
- Il est important de ne pas oublier une dose de Simponi (voir **Dose oubliée**).

## INSTRUCTIONS POUR INJECTER SIMPONI À L'AIDE D'UNE SERINGUE PRÉREMPLIE

Si vous désirez vous auto-injecter Simponi, vous devez recevoir une formation d'un professionnel de la santé qui vous montrera comment préparer et vous administrer une injection. Si vous n'avez pas reçu de formation, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé pour planifier une séance de formation.

### 1<sup>re</sup> ÉTAPE : PRÉPARATION EN VUE D'UTILISER LA SERINGUE PRÉREMPLIE

Voici à quoi ressemble la seringue préremplie :



### Tenir la seringue préremplie par le corps.

**NE tenez PAS** la seringue préremplie par la tête du piston, le piston, les ailettes de la gaine protectrice de l'aiguille ou le capuchon de l'aiguille.

**NE tirez JAMAIS** sur le piston.

**NE secouez JAMAIS** la seringue préremplie.

**NE retirez PAS** le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie avant qu'on vous ait dit de le faire.

**NE touchez PAS** aux agrafes d'activation de la gaine protectrice de l'aiguille (indiquées par les astérisques \* dans la première illustration) afin d'empêcher que la gaine protectrice de l'aiguille couvre prématurément l'aiguille.

### Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur l'étiquette qu'on peut voir par la fenêtre d'observation qui se trouve sur le corps de la seringue préremplie.
- Si vous ne pouvez voir la date de péremption par la fenêtre d'observation, prenez le corps de la seringue préremplie et tournez le capuchon de l'aiguille de façon à ce que la date de péremption soit visible par la fenêtre.
- Vous pouvez aussi vérifier la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Si la date de péremption est dépassée, ou si la seringue préremplie a été gardée à une température ambiante de 25 °C (77 °F) pendant plus de 30 jours ou si la seringue préremplie a été conservée à une température de plus de 25 °C (77 °F), **N'utilisez PAS** la seringue préremplie. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.



### Attendre 30 minutes

- Pour assurer une injection adéquate, sortez la seringue préremplie de sa boîte et laissez-la à la température ambiante pendant 30 minutes, hors de la portée des enfants.



**NE réchauffez PAS** la seringue préremplie d'aucune autre façon (par exemple, **NE** la réchauffez **PAS** dans un four à micro-ondes ou dans de l'eau chaude).

**NE retirez PAS** le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie pendant que vous attendez qu'elle atteigne la température ambiante.

### Rassembler les fournitures additionnelles

- Rassemblez les fournitures additionnelles dont vous aurez besoin pour votre injection, notamment un tampon imbibé d'alcool, un tampon d'ouate ou une compresse, ainsi qu'un récipient pour déchets pointus pour y jeter la seringue.

### Vérifier le liquide dans la seringue préremplie

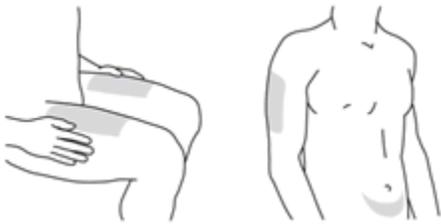
- Tenez le corps de la seringue préremplie en faisant pointer l'aiguille couverte de son capuchon vers le bas.
- Examinez le liquide par la fenêtre d'observation de la seringue préremplie pour vous assurer que la solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
- Si vous ne pouvez pas voir la solution par la fenêtre d'observation, tenez le corps de la seringue préremplie et tournez le capuchon de l'aiguille de façon à ce que la solution soit visible par la fenêtre.
- Vous pouvez aussi y voir une bulle d'air – c'est normal.

**N'utilisez PAS** la seringue si la solution a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des particules. Si tel est le cas, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.

## 2<sup>e</sup> ÉTAPE : CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION (SERINGUE PRÉREMPLIE)

### Choisir le site d'injection

- Le site d'injection recommandé est la partie avant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également utiliser le bas ventre sous le nombril, à au moins 5 cm (2 po) du nombril.
- Si un soignant fait l'injection, il peut aussi utiliser la face extérieure de la partie supérieure des bras.
- Il faut alterner les sites d'injection. Si plusieurs injections sont nécessaires au moment de l'administration, elles doivent être administrées en utilisant différents sites sur le corps.



**N'injectez PAS** le produit là où la peau est sensible, contusionnée, rouge, écaillée ou dure. Évitez les endroits où il y a des cicatrices ou des vergetures.

### Préparer le site d'injection

- Lavez-vous les mains avec soin au savon et à l'eau tiède.
- Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

**NE touchez PAS** de nouveau cette zone avant de faire l'injection. Laissez sécher la peau avant de faire l'injection.

**N'éventez PAS** et **NE soufflez PAS** sur la zone propre.

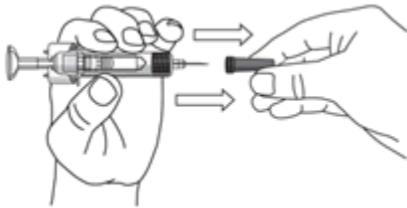
### 3<sup>e</sup> ÉTAPE : INJECTION DU MÉDICAMENT À L'AIDE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

Le capuchon de l'aiguille **NE doit PAS** être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter le médicament. Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes qui suivent le retrait du capuchon de l'aiguille.

#### Retirer le capuchon de l'aiguille

**NE touchez PAS** au piston pendant que vous retirez le capuchon de l'aiguille.

- Lorsque vous êtes prêt à injecter le médicament, tenez d'une main le corps de la seringue préremplie et tirez d'un seul coup sur le capuchon en le tenant à l'horizontale.
- Jetez le capuchon de l'aiguille.
- Vous pourriez voir une bulle d'air dans la seringue préremplie. Il **N'est PAS** nécessaire de l'enlever.
- Vous pourriez également voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille – c'est normal.



**NE touchez PAS** l'aiguille. Elle ne doit entrer en contact avec aucune surface.

**N'utilisez PAS** la seringue préremplie si vous l'avez fait tomber alors que le capuchon de l'aiguille n'était pas en place. Dans une telle situation, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien ou composer le 1-800-567-3331 (au Canada seulement) pour obtenir de l'aide.

#### Positionner la seringue et injecter le médicament

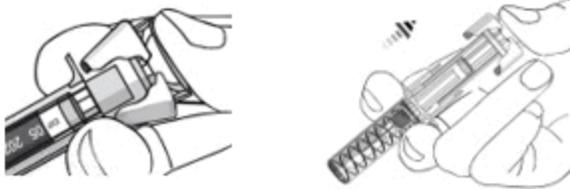
- Tenez d'une main le corps de la seringue préremplie entre le majeur et l'index et placez votre pouce sur la tête du piston.



**Ne tirez JAMAIS** sur le piston.

- De l'autre main, pincez délicatement la surface de peau que vous avez nettoyée précédemment. Tenez fermement la peau.
- Placez l'aiguille à un angle d'environ 45 degrés par rapport à la peau pincée. D'un seul mouvement rapide, enfoncez l'aiguille dans la peau aussi loin que possible.
- Injectez tout le médicament en appuyant sur le piston jusqu'à ce que la tête du piston soit entièrement positionnée entre les ailettes de la gaine protectrice de l'aiguille.

- Une fois le piston enfoncé le plus loin possible, continuez d'exercer la pression sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
- Retirez lentement votre pouce de la tête du piston pour que la seringue vide remonte et que toute l'aiguille soit recouverte de sa gaine protectrice, comme le montre l'illustration ci-après.



#### 4<sup>e</sup> ÉTAPE : APRÈS L'INJECTION

##### Élimination de la seringue vide

- Jetez immédiatement la seringue vide dans le récipient pour déchets pointus. Pour votre sécurité et votre santé et pour la sécurité d'autrui, les aiguilles et les seringues vides **ne doivent JAMAIS** être réutilisées.
- Ce récipient doit être jeté conformément aux règlements locaux.



##### Utiliser un tampon d'ouate ou une compresse

- Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au point d'injection, ce qui est normal.
- Vous pouvez exercer une pression sur le point d'injection avec un tampon d'ouate ou une compresse pendant 10 secondes.

**NE frottez PAS** le point d'injection.

- Vous pouvez recouvrir le point d'injection avec un petit pansement adhésif, au besoin.

##### Dose habituelle

*Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique*

50 mg de Simponi injecté par voie sous-cutanée, une fois par mois, à la même date chaque mois.

##### *Colite ulcéreuse*

Une dose initiale de Simponi de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à la semaine 0,

suivie d'une dose de 100 mg à la semaine 2, et de 50 mg ou de 100 mg toutes les 4 semaines par la suite. Votre médecin pourra décider de prescrire une analyse de sang (surveillance thérapeutique du médicament) pour déterminer la quantité de golimumab présente dans votre circulation sanguine afin d'optimiser la dose de Simponi.

### **Surdose**

Dans le cadre d'une étude clinique, des doses uniques pouvant atteindre 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse 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 d'effets indésirables et d'instaurer sur-le-champ le traitement symptomatique qui s'impose.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Simponi, 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**

Les patients qui oublient une dose de Simponi doivent être avisés de s'injecter la dose en question aussitôt qu'ils s'en rendent compte, puis de s'injecter la prochaine dose en suivant le schéma habituel.

Si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Simponi?**

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

Les effets secondaires fréquents associés à l'utilisation de Simponi comprennent : grippe, bronchite, infection des tissus mous, mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, infection des sinus, écoulement nasal, feux sauvages, résultats anormaux aux examens évaluant le fonctionnement du foie, étourdissements, engourdissement ou fourmillements, tension artérielle élevée, fièvre, perte de cheveux et rougeur au site d'injection.

Des effets secondaires graves pouvant nécessiter un traitement peuvent se manifester durant le traitement par Simponi. Parmi les effets secondaires graves possibles de Simponi, on compte :

#### ***Infections graves***

(Voir **Comment Simponi agit-il?**) Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant ou après votre traitement par Simponi, vous devez en aviser votre médecin immédiatement parce que ces symptômes peuvent être des signes d'infection : fièvre, frissons, mal de tête, symptômes rappelant ceux de la grippe, sensation de fatigue, toux, sang dans vos expectorations, essoufflement, sueurs nocturnes, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, besoin fréquent d'uriner ou sensation de brûlure pendant que vous urinez, rougeur ou enflure de la peau ou des articulations, feux sauvages, douleurs aux dents, nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur, quelle que soit la région du corps concernée.

Un traitement par un inhibiteur du TNF comme Simponi peut entraîner une réactivation du virus

de l'hépatite B chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B ou que vous pensez l'être, avisez votre médecin, car cela pourrait avoir un effet sur la décision d'entreprendre ou de poursuivre le traitement par Simponi. Votre médecin devrait réaliser une analyse sanguine afin de dépister la présence du virus de l'hépatite B avant d'amorcer un traitement par Simponi.

### **Réactions allergiques**

Certains patients peuvent présenter des réactions allergiques à Simponi. Parmi ces réactions, certaines peuvent être graves et, dans de rares cas, mettre la vie en danger. Quelquefois, ces réactions sont survenues après l'administration de la première dose de Simponi. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre l'urticaire, les éruptions cutanées, une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine et une tension artérielle basse ou élevée. Communiquez avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

### **Capuchon de l'aiguille contenant du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex)**

Le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie et l'auto-injecteur contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes qui présentent une sensibilité au latex. Vous devez informer votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex ou si vous avez présenté une réaction allergique à l'injection de Simponi.

### **Réactions au site d'injection**

Certains patients présentent des réactions cutanées au site d'injection après l'administration de Simponi. Ces réactions peuvent comprendre une éruption cutanée légère, une enflure, une ecchymose (un bleu), de l'urticaire, une douleur, un engourdissement et une irritation. Si vous présentez des symptômes sévères au site d'injection, vous devez en informer votre médecin.

### **Cancer**

Au cours des études cliniques, la survenue d'un cancer du sang appelé lymphome était plus fréquente chez les patients recevant Simponi que celle attendue dans la population générale. Les personnes traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique 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 patients traités par Simponi ou d'autres inhibiteurs du TNF. Dans une étude sur Simponi menée auprès de patients atteints d'asthme sévère persistant, des cancers sont apparus chez les patients traités par Simponi, mais pas chez les patients témoins. Si vous êtes atteint d'asthme sévère persistant, vous devez en parler à votre médecin afin de savoir si un traitement par Simponi vous convient. Certains patients traités par Simponi ont présenté certains types de cancer de la peau comme le mélanome. Si l'aspect de votre peau change ou si vous remarquez l'apparition d'excroissances sur votre peau pendant ou après le traitement, informez-en votre médecin.

Des cas de cancer, y compris de types inhabituels, sont survenus chez des enfants et des adolescents qui prenaient des inhibiteurs du TNF, entraînant parfois le décès du patient. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des médicaments qui inhibent le TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Rarement, un type de lymphome sévère et spécifique appelé lymphome hépatosplénique à

lymphocytes T a été observé chez des patients prenant d'autres inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont fait partie Simponi. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné la mort. Presque tous ces patients étaient traités pour la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse avec un inhibiteur du TNF et avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez IMURAN (azathioprine) ou PURINETHOL (6-mercaptopurine) en même temps que votre traitement par Simponi.

Si vous avez déjà eu ou si vous présentez un lymphome ou tout autre type de cancer pendant le traitement par Simponi, vous devez également en informer votre médecin. Que vous décidiez ou non d'accepter un traitement par Simponi, vous devez discuter avec votre médecin des mesures de dépistage du cancer et des répercussions des choix du mode de vie sur le risque d'avoir un cancer.

### ***Insuffisance cardiaque congestive***

Des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ainsi que la survenue de nouveaux cas ont été signalés chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du TNF, y compris Simponi. Certains de ces patients sont morts. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque, informez-en votre médecin. Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque légère et que votre médecin décide de vous administrer Simponi, vous devrez faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), communiquez immédiatement avec votre médecin.

### ***Événements d'ordre neurologique***

Rarement, des maladies comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré peuvent apparaître chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF. Avisez votre médecin de tout antécédent de maladie neurologique. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes d'une maladie neurologique tels que : modification de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, ou engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps.

### ***Troubles du sang***

Dans certains cas, les patients traités par des inhibiteurs du TNF peuvent présenter un nombre faible de cellules sanguines. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, un saignement ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre médecin.

### ***Vaccination***

Vous devez éviter de recevoir certains vaccins pendant votre traitement par Simponi. Si vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous devez en recevoir un, veuillez en informer votre médecin.

Certains vaccins pourraient causer des infections. Si vous avez reçu Simponi pendant la grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection pendant environ 6 mois après la dernière dose qui vous a été administrée durant la grossesse. Il est important d'informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé de votre

traitement par Simponi afin qu'ils puissent décider du moment opportun pour vacciner votre enfant.

### **Problèmes de foie**

Certains patients sous Simponi ont présenté des problèmes de foie. Les signes pouvant indiquer ce genre de problèmes incluent : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, coloration brun foncé de l'urine, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre, nausées, vomissements et grande fatigue. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez ces symptômes.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Simponi pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'administration de Simponi pourrait entraîner des étourdissements. En cas d'étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez un professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
Infections graves : fièvre, frissons, mal de tête, symptômes rappelant ceux de la grippe, sensation de fatigue, toux, sang dans les expectorations, essoufflement, sueurs nocturnes, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, besoin fréquent d'uriner ou sensation de brûlure en urinant, rougeur ou enflure de la peau ou des articulations, feux sauvages, douleurs aux dents, toute nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur pendant ou après le traitement par Simponi quelle que soit la région du corps concernée.		✓	✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Réactions allergiques : urticaire, éruptions cutanées, difficulté à respirer, douleur à la poitrine, tension artérielle basse ou élevée.		✓	
Réactions au site d'injection : éruption cutanée, enflure, ecchymose (bleu), urticaire, douleur, engourdissement et irritation.		✓	
Événements d'ordre neurologique : modification de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes et engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps.		✓	
Appendicite		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
Éruption cutanée rougeâtre-violet qui démange et/ou des lignes filamenteuses blanc-gris sur les membranes muqueuses (réactions lichénoïdes)		✓	

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

### Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

### Conservation

Si vous employez Simponi à domicile, il est important de le conserver dans le réfrigérateur à une température se situant entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) et non dans le congélateur. Simponi ne doit pas être congelé. Gardez le produit dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. N'agitez pas le produit.

Au besoin, par exemple, lorsque vous voyagez, Simponi peut aussi être conservé dans sa boîte d'origine à température ambiante, jusqu'à 25 °C (77 °F) maximum, pour une période unique allant jusqu'à 30 jours. Assurez-vous de le garder à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur pour une conservation à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. On doit se débarrasser de Simponi s'il n'est pas utilisé dans les 30 jours suivant sa sortie du réfrigérateur. Il est recommandé de noter sur la boîte la date de péremption du produit non réfrigéré après laquelle on doit se débarrasser de Simponi.

Toujours garder les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur Simponi :**

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781. Pour obtenir de l'information sur le réseau BioAdvance<sup>®</sup>, veuillez contacter le Service de l'information médicale de Janssen Inc. au 1-800-567-3331.

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

Dernière révision : janvier 2024

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

#### Pr**SIMPONI**<sup>®</sup> I.V. (golimumab)

golimumab pour injection

#### Fiole à usage unique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Simponi I.V.** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Simponi I.V.** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves, notamment le sepsis, la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui survient généralement après l'ingestion d'aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et les infections opportunistes (par exemple, des infections fongiques et des infections bactériennes généralisées), ont été signalées chez des patients recevant Simponi I.V. ou d'autres médicaments semblables. Ces infections ont causé le décès de certains de ces patients. Si vous êtes atteint d'une infection chronique, si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou si vous avez habité ou voyagé dans une région où les infections appelées histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes, vous devez en informer votre médecin avant de commencer le traitement par Simponi I.V. Ces infections sont causées par un champignon qui peut avoir un effet néfaste sur les poumons ou d'autres parties de votre corps. Si vous ne savez pas si ces infections sont fréquentes dans la région où vous avez habité ou voyagé, parlez-en à votre médecin. Si vous contractez une infection pendant que vous suivez le traitement par Simponi I.V., vous devez en avertir votre médecin immédiatement.
- Avant le traitement par Simponi I.V., vous devez indiquer à votre médecin si vous avez eu la tuberculose, si vous avez été en contact récemment avec une personne possiblement atteinte de tuberculose ou si vous avez d'autres raisons de penser que vous pourriez être vulnérable à cette maladie. Votre médecin réalisera des tests pour dépister la présence de tuberculose et il est possible qu'il vous demande de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par Simponi I.V.
- Le traitement par Simponi I.V. doit être interrompu à l'apparition d'une infection grave ou d'un sepsis. Vous devez signaler à votre médecin tout symptôme d'infection (par exemple, fièvre, fatigue, toux, symptômes rappelant ceux de la grippe ou douleur), et ce, pendant toute la durée du traitement par Simponi I.V. ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivent la dernière administration. Si vous devez subir une intervention chirurgicale, vous devez mentionner au médecin que vous avez été traité par Simponi I.V.
- Des lymphomes et d'autres cancers, pouvant parfois se révéler mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents recevant des inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont fait partie Simponi I.V.

## **Pourquoi utilise-t-on Simponi I.V.?**

Simponi I.V. est un médicament délivré sur ordonnance qui a été approuvé pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante et le traitement des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Ces maladies entraînent la production excessive par l'organisme d'une substance appelée facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha). Lorsqu'une trop grande quantité de cette substance est présente dans l'organisme, le système immunitaire s'attaque à des tissus sains, ce qui cause une inflammation. Le blocage du TNF-alpha par Simponi I.V. peut réduire l'inflammation associée à ces maladies, mais peut également diminuer la capacité du système immunitaire à combattre les infections.

- ***Polyarthrite rhumatoïde***

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde active, un traitement par Simponi I.V. vous sera administré en association avec du méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, Simponi I.V. peut contribuer à réduire les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur).

- ***Rhumatisme psoriasique***

Simponi I.V. est un médicament d'ordonnance approuvé pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les adultes.

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations qui s'accompagne généralement de psoriasis. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, que vous n'avez pas répondu à d'autres médicaments et que vous êtes un adulte, Simponi I.V. pourrait vous être administré, seul ou en association avec du méthotrexate, pour contribuer à réduire les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur), améliorer votre capacité à effectuer des activités simples de la vie quotidienne (telles que s'habiller, marcher et monter des escaliers), prévenir les dommages aux os et aux articulations, et atténuer votre psoriasis.

- ***Spondylarthrite ankylosante***

Simponi I.V. est un médicament d'ordonnance approuvé pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les adultes.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante, que vous n'avez pas répondu à d'autres médicaments et que vous êtes un adulte, Simponi I.V. pourrait vous être administré pour réduire les signes et les symptômes de la maladie et pour améliorer votre capacité à effectuer des activités simples de la vie quotidienne (telles que s'habiller, marcher et monter des escaliers).

- ***Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire***

Simponi I.V., seul ou en association avec le méthotrexate, est un médicament sur ordonnance qui est approuvé chez les enfants de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active.

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire qui cause des articulations douloureuses et enflées chez les enfants. Si votre enfant est atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, d'autres médicaments lui seront d'abord administrés. Si votre enfant ne répond pas suffisamment bien à ces médicaments, il recevra Simponi I.V. pour traiter sa maladie.

### **Comment Simponi I.V. agit-il?**

Simponi I.V. est un médicament qui agit sur votre système immunitaire. Il peut diminuer la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections. Certains patients ont présenté des infections graves pendant le traitement par Simponi I.V., y compris la tuberculose et des infections fongiques et bactériennes généralisées. Ces infections graves ont causé le décès de certains patients.

### **Quels sont les ingrédients de Simponi I.V.?**

Ingrédient médicamenteux : Golimumab

Ingrédients non médicamenteux :

L-histidine

Monochlorhydrate monohydraté de L-histidine

Polysorbate 80

Sorbitol

Eau pour préparations injectables

Le médicament ne renferme aucun agent de conservation.

### **Simponi I.V. se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Simponi I.V. est offert sous forme de solution stérile dans des fioles à usage unique. Chaque fiole de Simponi I.V. de 4 mL contient 50 mg de golimumab.

### **N'utilisez pas Simponi I.V. dans les cas suivants :**

- si la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée;
- si le produit est endommagé;
- si le liquide a changé de couleur, s'il est trouble ou si vous y décelez toute trace de particules en suspension; Simponi I.V. est une solution transparente, incolore à jaune pâle;
- si vous savez ou pensez que le produit a été exposé à des températures extrêmes (par exemple, s'il a été accidentellement congelé ou chauffé);
- si vous avez une infection sévère, comme un sepsis (une infection dans le sang), un abcès, la tuberculose ou une autre infection grave;
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère;
- si vous êtes allergique au golimumab, au latex ou à tout autre ingrédient de la préparation (polysorbate 80 ou sorbitol) ou composant du contenant.

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

- si vous avez une infection, aussi mineure soit-elle;

- si vous avez une infection qui ne guérit pas ou des antécédents d'infections qui réapparaissent;
- si vous avez déjà eu la tuberculose ou avez récemment été en contact avec une personne qui pourrait avoir la tuberculose. Votre médecin évaluera la possibilité d'une tuberculose chez vous et réalisera un test cutané ou une prise de sang. Si votre médecin pense que vous présentez un risque de tuberculose, il pourrait vous demander de commencer un traitement contre cette maladie avant d'entreprendre le traitement par Simponi I.V.;
- si vous avez ou avez eu une hépatite B;
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque, ou si vous avez ou avez déjà eu toute autre maladie du cœur. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), vous devez en informer votre médecin;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré. Vous devez informer votre médecin si vous ressentez une faiblesse dans les bras ou les jambes, un engourdissement, des fourmillements ou si vous avez des troubles de la vision;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'un cancer;
- si vous avez récemment reçu un vaccin ou devez en recevoir un;
- si vous avez récemment reçu ou allez recevoir un traitement qui contient un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG pour le traitement du cancer);
- si vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou allaitez. Simponi I.V. ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de nécessité évidente. Si vous recevez un traitement par Simponi I.V., il faut éviter de devenir enceinte en prenant soin d'utiliser une méthode de contraception adéquate pendant votre traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière perfusion de Simponi I.V. Les femmes qui allaitent doivent consulter leur médecin pour savoir si un traitement par Simponi I.V. est approprié dans leur cas;
- si vous avez été traitée par Simponi I.V. pendant votre grossesse. Il est important d'en informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé, car votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection. Il est également important que vous les informiez de votre traitement par Simponi I.V. avant que votre enfant soit vacciné, car certains vaccins pourraient augmenter le risque d'infection.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.** Cela inclut tout autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

**Les produits suivants pourraient interagir avec Simponi I.V. :**

- médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, vitamines et suppléments à base de plantes médicinales.
- Kineret (anakinra), Orencia (abatacept) ou autres médicaments immunosuppresseurs. Simponi I.V. ne doit pas être pris en même temps qu'un traitement par l'anakinra ou l'abatacept. Informez également votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire.

Gardez avec vous une liste de tous les médicaments que vous prenez et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien chaque fois que vous recevez un nouveau médicament.

## Comment utiliser Simponi I.V.?

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Simponi I.V. vous sera administré par un médecin ou un infirmier. Le médecin ou l'infirmier préparera la solution Simponi I.V. pour perfusion intraveineuse.
- La solution Simponi I.V. vous sera administrée au moyen d'une aiguille insérée dans une veine, habituellement une veine du bras. La perfusion durera environ 30 minutes.

### Dose habituelle

*Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ou spondylarthrite ankylosante*

- Votre médecin décidera de la dose à administrer (en mg) en fonction de votre poids corporel. La dose est de 2 mg pour chaque kilogramme de poids corporel. Le tableau ci-dessous présente la fréquence d'administration habituelle de ce médicament.

1 <sup>er</sup> traitement	Traitement initial
2 <sup>e</sup> traitement	4 semaines après votre premier traitement
Traitements suivants	Toutes les 8 semaines

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

- Simponi I.V. sera administré à votre enfant par un médecin ou un infirmier. Le médecin ou l'infirmier préparera la solution Simponi I.V. pour perfusion intraveineuse.
- La solution Simponi I.V. sera administrée par l'intermédiaire d'une aiguille placée dans une veine, généralement dans une veine du bras. La perfusion durera environ 30 minutes.
- Le médecin décidera de la dose en fonction de la taille et du poids de votre enfant. Le tableau ci-dessous indique la fréquence à laquelle votre enfant recevra généralement ce médicament.

1 <sup>er</sup> traitement	Traitement initial
2 <sup>e</sup> traitement	4 semaines après le 1 <sup>er</sup> traitement
Traitements suivants	Toutes les 8 semaines

### Surdose

Dans le cadre d'une étude clinique, des doses uniques pouvant atteindre 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse 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 d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement le traitement symptomatique qui s'impose.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Simponi I.V., 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 Simponi I.V., fixez un autre rendez-vous le plus tôt possible.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Simponi I.V.?**

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

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'utilisation de Simponi I.V. comprennent : grippe, bronchite, infection des tissus mous, mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, infection des sinus, écoulement nasal, feux sauvages, résultats anormaux aux examens évaluant le fonctionnement du foie, étourdissements, engourdissement ou fourmillements, tension artérielle élevée, fièvre, perte de cheveux et rougeur au site d'injection.

Des effets secondaires graves pouvant nécessiter un traitement peuvent se manifester durant le traitement par Simponi I.V. Parmi les effets secondaires graves possibles de Simponi I.V., on compte :

### ***Infections graves***

(Voir **Comment Simponi I.V. agit-il?**). Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant ou après votre traitement par Simponi I.V., vous devez en aviser votre médecin immédiatement parce que ces symptômes peuvent être des signes d'infection : fièvre, frissons, mal de tête, symptômes rappelant ceux de la grippe, sensation de fatigue, toux, sang dans vos expectorations, essoufflement, sueurs nocturnes, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, besoin fréquent d'uriner ou sensation de brûlure pendant que vous urinez, rougeur ou enflure de la peau ou des articulations, feux sauvages, douleur aux dents, nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur, quelle que soit la région du corps concernée.

Un traitement par un inhibiteur du TNF comme Simponi I.V. peut entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B ou que vous pensez l'être, avisez votre médecin, car cela pourrait avoir un effet sur la décision d'entreprendre ou de poursuivre le traitement par Simponi I.V. Votre médecin devrait réaliser une analyse sanguine afin de dépister la présence du virus de l'hépatite B avant d'amorcer un traitement par Simponi I.V.

### ***Réactions allergiques***

Certains patients peuvent présenter des réactions allergiques à Simponi I.V. Parmi ces réactions, certaines peuvent être graves et, dans de rares cas, mettre la vie en danger. Quelquefois, ces réactions sont survenues après l'administration de la première dose de Simponi I.V. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre l'urticaire, les éruptions cutanées, une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine et une tension artérielle basse ou élevée. Communiquez avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes. Dans le cas d'une réaction allergique au cours d'une perfusion par Simponi I.V., ou peu de temps après, votre médecin pourrait décider d'arrêter la perfusion de Simponi I.V. et/ou de vous donner un médicament pour traiter la réaction.

### ***Cancer***

Au cours des études cliniques, la survenue d'un cancer du sang appelé lymphome était plus fréquente chez les patients recevant Simponi par voie sous-cutanée que celle attendue dans la population générale. Les personnes traitées depuis longtemps pour une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique 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 patients traités par Simponi I.V. ou d'autres inhibiteurs du TNF. Dans une étude sur Simponi par voie sous-cutanée menée auprès de patients atteints d'asthme sévère persistant, des cancers sont apparus chez les patients traités par Simponi, mais pas chez les patients témoins. Si vous êtes atteint d'asthme sévère persistant, vous devez en parler à votre médecin afin de savoir si un traitement par Simponi I.V. vous convient. Certains patients traités par Simponi I.V. ont présenté certains types de cancer de la peau comme le mélanome. Si l'aspect de votre peau change ou si vous remarquez l'apparition d'excroissances sur votre peau pendant ou après le traitement, informez-en votre médecin.

Des cas de cancer, y compris de types inhabituels, sont survenus chez des enfants et des adolescents qui prenaient des inhibiteurs du TNF, entraînant parfois le décès du patient. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des médicaments qui inhibent le TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers pourrait augmenter.

Rarement, un type de lymphome sévère et spécifique appelé lymphome hépatosplénique à lymphocytes T a été observé chez des patients prenant d'autres inhibiteurs du TNF, classe de médicaments dont fait partie Simponi I.V. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné la mort. Presque tous ces patients étaient traités pour la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse avec un inhibiteur du TNF et avaient également reçu des médicaments appelés azathioprine ou 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez IMURAN (azathioprine) ou PURINETHOL (6-mercaptopurine) en même temps que votre traitement par Simponi I.V.

Si vous avez déjà eu ou si vous présentez un lymphome ou tout autre type de cancer pendant le traitement par Simponi I.V., vous devez également en informer votre médecin. Que vous décidiez ou non d'accepter un traitement par Simponi I.V., vous devez discuter avec votre médecin des mesures de dépistage du cancer et des répercussions des choix du mode de vie sur le risque d'avoir un cancer.

### ***Insuffisance cardiaque congestive***

L'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ainsi que la survenue de nouveaux cas ont été signalées chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du TNF, y compris Simponi I.V. Certains de ces patients sont morts. Simponi I.V. n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque, informez-en votre médecin. Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque légère et que votre médecin décide de vous administrer Simponi I.V., vous devrez faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement. Si vous avez de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes existants s'aggravent (par exemple, essoufflement ou enflure des pieds), communiquez immédiatement avec votre médecin.

### ***Événements d'ordre neurologique***

Rarement, des maladies comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré peuvent apparaître chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF. Avisez votre médecin de tout antécédent de maladie neurologique. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes d'une maladie neurologique tels que : modification de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, ou engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps.

### ***Troubles du sang***

Dans certains cas, les patients traités par des inhibiteurs du TNF peuvent présenter un nombre faible de cellules sanguines. Des baisses du nombre de cellules sanguines ont été observées chez des patients recevant Simponi I.V. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, un saignement ou des ecchymoses (bleus), communiquez immédiatement avec votre médecin.

### ***Vaccination***

Vous devez éviter de recevoir certains vaccins pendant votre traitement par Simponi I.V. Si vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous devez en recevoir un, veuillez en informer votre médecin.

Certains vaccins pourraient causer des infections. Si vous avez reçu Simponi I.V. pendant la grossesse, votre enfant pourrait présenter un risque accru d'infection pendant environ 6 mois après la dernière dose qui vous a été administrée durant la grossesse. Il est important d'informer le médecin de votre enfant ainsi que les autres professionnels de la santé de votre traitement par Simponi I.V. afin qu'ils puissent décider du moment opportun pour vacciner votre enfant.

Consultez le médecin de votre enfant au sujet des vaccins de votre enfant. Dans la mesure du possible, ces derniers doivent être à jour avant le début du traitement par Simponi I.V.

### ***Problèmes de foie***

Certains patients sous Simponi I.V. ont présenté des problèmes de foie. Les signes pouvant indiquer ce genre de problèmes incluent : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, coloration brun foncé de l'urine, douleur au côté droit de l'abdomen, fièvre, nausées, vomissements et grande fatigue. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez ces symptômes.

### ***Conduite de véhicules et utilisation de machines***

Simponi I.V. pourrait exercer une légère influence sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines. L'administration de Simponi I.V. pourrait entraîner des étourdissements. En cas d'étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez un professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT (≥ 1 % et &lt; 10 %)</b>			
Infections graves : fièvre, frissons, mal de tête, symptômes rappelant ceux de la grippe, sensation de fatigue, toux, sang dans les expectorations, essoufflement, sueurs nocturnes, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, besoin fréquent d'uriner ou sensation de brûlure en urinant, rougeur ou enflure de la peau ou des articulations, feux sauvages, douleur aux dents, nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur pendant ou après le traitement par Simponi I.V., quelle que soit la région corporelle concernée		✓	✓
Réactions liées à la perfusion : éruption cutanée, enflure, ecchymose (bleu), urticaire, douleur, engourdissement et irritation		✓	
<b>PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et &lt; 1 %)</b>			
Réactions allergiques : urticaire, éruptions cutanées, difficulté à respirer, douleur à la poitrine, tension artérielle basse ou élevée		✓	
Événements d'ordre neurologique : modification de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes et engourdissement ou fourmillements dans n'importe quelle partie du corps		✓	
Anémie (faible nombre de globules rouges)		✓	
Appendicite		✓	
<b>RARE</b>			
Éruption cutanée rougeâtre-violet qui démange et/ou des lignes filamenteuses blanc-gris sur les membranes muqueuses (réactions lichénoïdes)		✓	

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

## Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

## Conservation

Simponi I.V. doit être conservé au réfrigérateur dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Simponi I.V. ne doit pas être congelé. Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez le médicament dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. N'agitez pas le produit.

Au besoin, par exemple, lorsque vous voyagez, Simponi I.V. peut aussi être conservé dans sa boîte d'origine à température ambiante, jusqu'à 25 °C (77 °F) maximum, pour une période unique allant jusqu'à 30 jours. Assurez-vous de le garder à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur pour une conservation à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. On doit se débarrasser de Simponi I.V. s'il n'est pas utilisé dans les 30 jours suivant sa sortie du réfrigérateur. Il est recommandé de noter sur la boîte la date de péremption du produit non réfrigéré après laquelle on doit se débarrasser de Simponi I.V.

## Pour en savoir plus sur Simponi I.V. :

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

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

Dernière révision : janvier 2024

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.