

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

PrSimlandi™

Adalimumab injection

Injection sous-cutanée de 40 mg dans 0,4 ml de solution stérile (100 mg/ml)

Injection sous-cutanée de 80 mg dans 0,8 ml de solution stérile (100 mg/ml)

Modificateur de réponse biologique

Norme du fabricant

**Le traitement par Simlandi (adalimumab) doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte, de la colite ulcéreuse chez l'adulte, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent (âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus), du psoriasis ou de l'uvéïte chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité de l'adalimumab.**

JAMP Pharma Corporation  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3  
1-866-399-9091  
<https://www.jamppharma.ca>

Date d'approbation initiale :  
5 janvier 2022

Date de révision :  
25 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation: 283309

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE : N/A

### Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Pédiatrie (enfants < 18 ans).....	7
1.2 Gériatrie (personnes > 65 ans).....	8
2 CONTRE-INDICATIONS.....	8
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES.....	9
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
4.1 Considérations posologiques.....	10
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	12
4.3 Administration.....	17
4.4 Dose oubliée.....	18
5 SURDOSAGE.....	18
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
6.1 Caractéristiques physiques.....	18
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	19
<b>Généralités</b> .....	19
7.1 Populations particulières.....	27
7.1.1 Femmes enceintes.....	27
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	28
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	29
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	29
8 EFFETS SECONDAIRES.....	29
8.1 Aperçu des effets secondaires du médicament.....	29
8.2 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques.....	39
8.2.1 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques – Enfants.....	41
8.2.2 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques – Adultes.....	49
8.3 Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques.....	67

8.4 Anomalies de la valeur des paramètres sanguins, de la biochimie du sang et autres données quantitatives .....	69
8.5 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation.....	70
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>71</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	71
9.2 Aperçu.....	71
9.3 Interactions médicament-médicament .....	72
9.4 Interactions médicament-aliment .....	73
9.5 Interactions médicament-plante médicinale.....	73
9.6 Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire.....	73
9.7 Effets du médicament sur le mode de vie .....	73
<b>10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>73</b>
10.1 Mode d'action.....	74
10.2 Pharmacodynamie .....	74
11.3 Pharmacocinétique .....	75
10.4 Populations particulières et états pathologiques .....	78
<b>11 CONSERVATION ET STABILITÉ .....</b>	<b>80</b>
<b>12 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES.....</b>	<b>80</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>81</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>81</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>82</b>
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	82
14.2 Résultats de l'étude comparative .....	84
14.3 Études comparatives de l'innocuité.....	85
14.4 Études de biodisponibilité comparatives.....	85
14.5 Immunogénicité.....	86
14.6 Études cliniques – Médicament biologique de référence .....	86
14.6.1 Polyarthrite rhumatoïde .....	86
14.6.2 Rhumatisme psoriasique.....	97
14.6.3 Spondylarthrite ankylosante.....	103

14.6.4 Maladie de Crohn.....	105
14.6.5 Colite ulcéreuse.....	113
14.6.6 Hidradénite suppurée .....	117
14.6.7 Psoriasis en plaques .....	120
14.6.8 Uvéite.....	126
<b>15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>136</b>
15.1 Pharmacologie et toxicologie comparatives non cliniques .....	136
15.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique .....	136
15.1.2 Toxicologie comparative .....	137
15.2 Toxicologie non clinique- Médicament biologique de référence .....	137
<b>16 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>143</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>144</b>

# PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

## 1 INDICATIONS

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre Simlandi™ (adalimumab injection) et le médicament biologique de référence Humira®.

**Le traitement par Simlandi (adalimumab) doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse chez l'adulte, de l'hidradénite, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent (âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus), du psoriasis ou de l'uvéïte chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité de l'adalimumab.**

Simlandi est indiqué pour :

### **Polyarthrite rhumatoïde**

- Atténuer les signes et les symptômes, induire une réponse clinique et une rémission clinique importantes, freiner l'évolution des lésions structurelles et améliorer les capacités physiques fonctionnelles chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive. Simlandi peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

Il faut administrer Simlandi avec du MTX lorsqu'on l'utilise comme traitement de première intention chez les patients dont la maladie a été diagnostiquée récemment et qui n'ont jamais reçu de MTX. Simlandi peut être administré seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque ce dernier est contre-indiqué.

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

- En association avec le méthotrexate, pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 2 ans et plus, pesant 30 kg ou plus, qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement par au moins un antirhumatisme modificateur de la maladie (ARMM), Simlandi peut être utilisé seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque le traitement prolongé par le MTX n'est pas approprié (voir **14.6**

**ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Résultats des études).** L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

### **Rhumatisme psoriasique**

- Atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite évolutive, freiner l'évolution des lésions structurelles et améliorer les capacités physiques fonctionnelles chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique. Simlandi peut être utilisé en association avec le méthotrexate (MTX) chez les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement par le MTX employé seul.

### **Spondylarthrite ankylosante**

- Atténuer les signes et les symptômes de la maladie chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique.

### **Maladie de Crohn chez l'adulte**

- Atténuer les signes et les symptômes et induire et maintenir une rémission clinique chez les adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et (ou) des immunosuppresseurs. Simlandi est également indiqué pour atténuer les signes et les symptômes et induire une rémission clinique chez ces patients s'ils ne répondent plus ou sont intolérants au traitement par l'infliximab.

### **Colite ulcéreuse chez l'adulte**

- Traiter la colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et (ou) l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP). L'efficacité de Simlandi chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'a pas été établie.

### **Hidradénite suppurée**

- Traiter l'hydradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale.

### **Psoriasis en plaques**

- Traiter le psoriasis en plaques chronique modéré à grave chez les adultes qui sont candidats à un traitement à action générale. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré, Simlandi ne devrait être administré que lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée.

### **Uvéite chez l'adulte**

- Traiter l'uvéite non infectieuse (uvéite intermédiaire, uvéite postérieure et panuvéite) chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à une corticothérapie ou comme traitement d'épargne des corticostéroïdes chez les patients corticodépendants.

### **Uvéite chez l'enfant**

- Traiter l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants âgés de 2 ans et plus, pesant 30 kg ou plus, qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique ainsi que chez ceux pour lesquels un traitement classique est inapproprié.

## 1.1 Pédiatrie (enfants < 18 ans)

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

Simlandi est disponible pour les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui nécessitent une dose complète de 40 mg en fonction du poids corporel. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'auto-injecteur et la seringue pré-remplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la dose complète de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les patients pédiatriques qui nécessitent une dose de moins que 40 mg.

#### Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi de l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. La posologie de Simlandi chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**).

#### Uvéite chez l'enfant

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'uvéite. En outre, il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 à 3 ans atteints d'uvéite.

### 1.2 Gériatrie (personnes > 65 ans)

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. On trouvera un bref exposé à ce sujet à la rubrique **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées (personnes > 65 ans)**.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'adalimumab ou à n'importe lequel des ingrédients qui le composent. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Patients souffrant d'infections graves, comme un état septique, la tuberculose et les infections opportunistes (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES, Infections** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Patients souffrant d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA). Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque congestive**.



### 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### **Lymphome T hépatosplénique**

On a fait état dans des rapports post-commercialisation de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et agressif qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu de l'infliximab et pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance pour traiter la maladie de Crohn. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et adalimumab doit être évalué avec soin. Le lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

##### **Infections**

On a fait état de cas d'infections graves attribuables à une infection bactérienne, mycobactérienne, fongique envahissante (histoplasmosse, aspergillose et coccidioïdomycose extrapulmonaire ou disséminée), virale, parasitaire ou à un autre type d'infection opportuniste chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF. On a aussi signalé des cas d'états septiques ainsi que de rares cas de tuberculose, de candidose, de listériose, de légionellose et de pneumocystose liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. On a observé d'autres cas d'infections graves durant les études cliniques, notamment pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. On a signalé des hospitalisations ou des décès associés à des infections. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, pourrait prédisposer aux infections.

Il ne faut pas amorcer un traitement par Simlandi en présence d'une infection évolutive, y compris une infection chronique ou localisée, jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée. Avant d'entreprendre le traitement par Simlandi, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose ou chez ceux qui ont séjourné dans des régions où il y a un risque élevé de tuberculose ou de mycose endémique, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose et Autres infections opportunistes**).

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du TNF, les patients doivent être surveillés étroitement, à la recherche d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Simlandi.

Il faut effectuer une évaluation diagnostique complète et surveiller étroitement l'état de tout patient chez qui apparaît une nouvelle infection pendant le traitement par Simlandi. En présence d'une infection grave ou d'un état septique, il faut interrompre l'administration de Simlandi et amorcer un traitement par un antibiotique ou un antifongique approprié.

Les médecins qui envisagent de prescrire Simlandi à un patient ayant des antécédents d'infection récurrente ou atteint d'une affection sous-jacente pouvant le rendre vulnérable aux infections, ou encore à celui qui a résidé dans une région où la tuberculose et l'histoplasmosse sont endémiques, doit agir avec prudence (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose** et **8 EFFETS SECONDAIRES, Aperçu des effets secondaires du médicament, Infections**). Avant d'entreprendre le traitement par Simlandi, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement.

### **Cancer chez l'enfant**

Des cas de lymphomes et d'autres cancers, certains mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers, Cancers chez les enfants et les jeunes adultes**).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### **Pédiatrie**

##### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**.

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

##### Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi d'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

##### Uvéite chez l'enfant

Voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Uvéite chez l'enfant**.

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'uvéite. En outre, il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 ans à moins de 3 ans atteints d'uvéite.

### **Gériatrie**

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. Aucun ajustement de la dose n'est requis chez cette population de patients. On trouvera un bref exposé à ce sujet à la rubrique **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités 7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES, 7.1.4 Personnes âgées (personnes > 65 ans)**.

### **Sexe**

Après correction des données en fonction du poids corporel, on n'a observé aucune différence liée au sexe du patient en ce qui a trait au comportement pharmacocinétique de l'adalimumab. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

### **Race**

Aucune différence dans la clairance des immunoglobulines n'est attendue suivant l'appartenance raciale du sujet. D'après les données limitées portant sur des sujets qui ne sont pas de race blanche, il n'existe aucune différence importante sur le plan pharmacocinétique entre les Blancs et les non-Blancs. L'appartenance raciale du patient n'exige aucune adaptation de la posologie.

### **Insuffisance hépatique**

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'atteinte hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

### **Insuffisance rénale**

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'atteinte rénale. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

### **États morbides**

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (voir **10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, États morbides**).

### Médicaments concomitants

Les patients peuvent continuer de prendre du MTX, des glucocorticoïdes, des salicylés, des AINS, des analgésiques ou d'autres ARMM pendant le traitement par Simlandi. Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent Simlandi en monothérapie et dont la réponse au traitement par une dose de 40 mg toutes les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration de Simlandi à raison de 40 mg toutes les semaines.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

**Remarque :** Se reporter au **Tableau 3** à la fin de la section pour plus de renseignements sur les formes posologiques offertes pour chacune des indications de Simlandi chez les enfants et les adultes.

### Enfants

#### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La dose recommandée de Simlandi chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est déterminée en fonction du poids corporel (**Tableau 1**). Simlandi est administré toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée seulement chez les patients qui nécessitent une dose complète de 40 mg.

Un auto-injecteur de 40 mg et une seringue de 40 mg préremplie de Simlandi sont disponibles pour les patients pour administrer une dose complète de 40 mg. L'auto-injecteur de 40 mg et la seringue préremplie de 40 mg ne sont pas conçus pour n'administrer qu'une portion de la dose complète de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les patients pédiatriques nécessitant une dose inférieure à la dose complète de 40 mg.

Simlandi peut être utilisé en association avec le MTX ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas le MTX ou si la poursuite du traitement par le MTX n'est pas appropriée.

**Tableau 1. Posologie de Simlandi chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

Poids du patient	Posologie
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

Les données disponibles laissent entendre qu'une réponse clinique est habituellement obtenue à l'intérieur de 12 semaines de traitement. L'efficacité et l'innocuité de Simlandi chez les patients qui n'ont pas obtenu de réponse après 16 semaines de traitement n'ont pas été établies.

L'emploi de Simlandi n'est pas pertinent chez l'enfant âgé de moins de 2 ans pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

#### Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Chez l'adolescent atteint d'hidradénite suppurée (âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus), la posologie recommandée est de 80 mg de Simlandi à la semaine 0, suivis de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée.

Chez l'adolescent qui n'a pas répondu de façon satisfaisante au traitement par Simlandi administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg toutes les semaines peut être envisagée (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**).

S'il y a lieu, l'antibiothérapie peut être poursuivie pendant le traitement par Simlandi.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 12 semaines chez le patient qui ne présente aucune amélioration durant cette période.

#### Uvéite chez l'enfant

La posologie recommandée de Simlandi en association avec le méthotrexate chez l'enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite antérieure non infectieuse chronique est établie en fonction du poids corporel (**Tableau 2**). Simlandi est administré toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée seulement chez les patients qui nécessitent la dose complète de 40 mg.

Un auto-injecteur de 40 mg et une seringue de 40 mg préremplie de Simlandi sont disponibles pour les patients pour l'administration d'une dose complète de 40 mg. L'auto-injecteur de 40 mg et la seringue préremplie de 40 mg ne sont pas conçus pour administrer une portion de la dose complète de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les patients pédiatriques nécessitant une dose inférieure que la dose complète de 40 mg.

Pour l'uvéite pédiatrique, il n'y a pas d'expérience de traitement avec Simlandi sans l'administration concomitante de méthotrexate.

**Tableau 2. Posologie de Simlandi chez l'enfant atteint d'uvéïte**

<b>Poids du patient</b>	<b>Posologie</b>
≥30 kg	40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate

Au moment d'instaurer le traitement par Simlandi chez des patients âgés de 6 ans et plus, une dose de départ facultative peut être administrée une semaine avant de commencer le traitement d'entretien; cette dose est de 80 mg chez les patients de 30 kg et plus. Il n'y a pas de données cliniques sur l'emploi d'une dose de départ chez les enfants âgés de moins de 6 ans traités par Simlandi.

Il n'y a pas de données sur l'emploi de Simlandi pour le traitement de l'uvéïte chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.

## **Adultes**

### Polyarthrite rhumatoïde

Chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 40 mg de Simlandi administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

### Rhumatisme psoriasique

Chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, la posologie recommandée est de 40 mg de Simlandi administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 12 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

### Spondylarthrite ankylosante

Chez le patient atteint de spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 40 mg de Simlandi administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée. On peut continuer le traitement par des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) pendant le traitement par Simlandi.

### Maladie de Crohn

Chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg de Simlandi à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg peut être

administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La deuxième dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.

Chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg de Simlandi toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Pendant le traitement par Simlandi, il faut optimiser les traitements concomitants (par exemple, l'administration de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs).

Chez les patients qui présentent une poussée de la maladie, l'augmentation de la fréquence d'administration peut être envisagée (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Maladie de Crohn**).

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par Simlandi à la semaine 4 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 4 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

L'emploi d'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn a été évalué dans le cadre d'études cliniques comparatives pendant une période allant jusqu'à une année. Dans le cadre des études ouvertes, l'emploi d'adalimumab a été évalué chez 510 patients sur 1594 pendant une période de 3 ans, et chez 118 patients sur 1594 pendant une période d'au moins 5 ans (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Maladie de Crohn**).

#### Colite ulcéreuse

Chez l'adulte atteint de colite ulcéreuse, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg de Simlandi à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La deuxième dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg de Simlandi toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4. Le traitement par Simlandi ne doit se poursuivre que chez les patients ayant obtenu une réponse au cours des 8 premières semaines de traitement.

Les patients peuvent continuer de prendre des aminosalicylates et (ou) des corticostéroïdes pendant le traitement par Simlandi. Les patients peuvent continuer de prendre de l'azathioprine

et de la 6-mercaptopurine (6-MP) pendant le traitement par Simlandi, si cela est nécessaire (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES, Lymphome T hépatosplénique**).

La dose de corticostéroïdes peut être réduite graduellement conformément aux lignes directrices de pratique clinique pendant le traitement d'entretien.

#### Hidradénite suppurée

Chez l'adulte atteint d'hidradénite suppurée, la posologie recommandée pour la dose d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La deuxième dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.

Chez l'adulte atteint d'hidradénite suppurée, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg de Simlandi toutes les semaines à compter de la semaine 4.

S'il y a lieu, l'antibiothérapie peut être poursuivie pendant le traitement par Simlandi.

Il faut reconsidérer la poursuite du traitement au-delà de 12 semaines chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

#### Psoriasis en plaques

Chez l'adulte atteint de psoriasis, la posologie recommandée de Simlandi est 1 dose initiale de 80 mg par voie sous-cutanée (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg), suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 16 semaines chez le patient qui ne répond pas au traitement après cette période.

#### Uvéite

Chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse, la posologie recommandée de Simlandi est 1 dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg), suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Le traitement par Simlandi peut être amorcé en association avec des corticostéroïdes et (ou) d'autres agents immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticostéroïde peut être réduite graduellement conformément à la pratique clinique courante, à compter de 2 semaines



après le début du traitement par Simlandi. On dispose de peu de données sur l'amorce d'un traitement par Simlandi en monothérapie.

Il est recommandé d'évaluer annuellement les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement pendant une longue période.

**Tableau 3. Formes posologiques offertes pour chacune des indications chez l'adulte et l'enfant**

Indication	40 mg/0.4 ml		80 mg/0.8 ml
	Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille	Stylo injecteur	Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille
Polyarthrite rhumatoïde	X	X	S.O.
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	X	X	S. O.
Rhumatisme psoriasique	X	X	S. O.
Spondylarthrite ankylosante	X	X	S. O.
Maladie de Crohn chez l'adulte	X	X	X
Colite ulcéreuse chez l'adulte	X	X	X
Hidradénite suppurée chez l'adulte	X	X	X
Hidradénite suppurée de l'adolescent	X	X	X
Psoriasis	X	X	X
Uvéite chez l'adulte	X	X	X
Uvéite chez l'enfant	X	X	X
S. O. = sans objet			

### 4.3 Administration

Simlandi doit être employé sous la supervision d'un médecin. Le patient peut s'injecter lui-

même le produit si son médecin juge cette démarche appropriée et qu'il assure un suivi, au besoin, après qu'on ait montré la bonne technique d'injection sous-cutanée au patient.

**Voir Partie III : Renseignements sur le médicament pour le patient** de la présente monographie de produit.

Un mode d'emploi illustré est disponible dans l'emballage des seringues préremplies avec protecteur d'aiguille et des stylos injecteurs.

#### 4.4 Dose oubliée

Il faut aviser le patient qui oublie une dose de Simlandi de s'injecter la dose dès qu'il s'aperçoit de son oubli, puis de s'injecter la prochaine dose tel que prévu.

## 5 SURDOSAGE

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

La dose maximale tolérée d'adalimumab chez l'humain n'a pas été établie. Des doses multiples atteignant 10 mg/kg ont été administrées à des participants aux études cliniques sans qu'elles ne causent de manifestations de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'état du patient afin de déceler tout signe ou symptôme de réaction indésirable ou d'effet secondaire, et d'entreprendre immédiatement le traitement approprié des symptômes.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### 6.1 Caractéristiques physiques

Simlandi est une solution stérile pour administration sous-cutanée, préparée dans les conditionnements suivants :

#### **Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille**

Il s'agit d'une seringue préremplie à usage unique équipée d'un piston, de poignées et d'un protecteur d'aiguille. Il est disponible en doses de 40 mg/0,4 ml et de 80 mg/0,8 ml.

En plus de l'ingrédient actif, l'adalimumab, les dosages de 40 mg/0,4 ml (100 mg/ml) et de 80 mg/0,8 ml (100 mg/ml) contient également les ingrédients non médicinaux suivants: chlorure de sodium, saccharose, polysorbate 80 et eau pour injection.

La seringue préremplie avec protecteur d'aiguille est emballée dans une boîte contenant 1 ou 2 seringues préremplies, avec le document d'information du patient sur le médicament, un mode

d'emploi illustré et un guide de référence rapide pour l'injection.

### **Stylo injecteur**

Le stylo injecteur est composé d'un composant principal, ainsi que de deux couvercles de boîtier et d'un manchon de retrait de capuchon qui renferme la seringue préremplie. Il est disponible en dose de 40 mg/0,4 ml.

En plus de l'ingrédient actif, l'adalimumab, le dosage de 40 mg/0,4 ml (100 mg/ml) contient également les ingrédients non médicinaux suivants: chlorure de sodium, sucrose, polysorbate 80 et eau pour injection.

Le stylo injecteur est contenu dans un emballage incluant: 1 ou 2 stylo(s) injecteur(s), le document d'information du patient sur le médicament, un mode d'emploi illustré et un guide de référence rapide pour l'injection.

### **Description**

Simlandi est un anticorps monoclonal (mAb) humain recombinant kappa d'immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie spécifiquement au facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF) et bloque son interaction avec les récepteurs TNF de surface cellulaire p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2), neutralisant l'effet du TNF dans des conditions inflammatoires. Simlandi est approuvé comme médicament biosimilaire d'Humira (adalimumab).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir l'encadré **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES**.

### **Généralités**

#### **Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF**

On a fait état de cas d'infections graves pendant les études cliniques liés à l'emploi de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine-1) en association avec un autre inhibiteur du TNF, l'étanercept, sans aucun bienfait supplémentaire comparativement à l'étanercept employé seul. Étant donné la nature des effets secondaires observés avec ce traitement associant l'étanercept et l'anakinra, des toxicités semblables peuvent survenir avec l'emploi concomitant de l'anakinra et d'autres inhibiteurs du TNF. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'employer Simlandi en association avec l'anakinra (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

L'emploi concomitant de Simlandi avec d'autres ARMM biologiques (comme l'anakinra et l'abatacept) ou d'autres inhibiteurs du TNF n'est pas recommandé à cause du risque accru d'infections et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## Remplacement d'un ARMM biologique par un autre

Si on fait passer un patient d'un médicament biologique à un autre, il faut continuer à surveiller son état à la recherche de signes d'infection.

## Intervention chirurgicale

On dispose de peu de données d'innocuité chez les patients traités par l'adalimumab et qui subissent une intervention chirurgicale. La demi-vie prolongée de l'adalimumab doit être prise en considération dans la planification d'une intervention chirurgicale. Les patients qui prennent Simlandi et qui doivent subir une chirurgie doivent être surveillés de près, à la recherche de toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant. On dispose de peu de données d'innocuité chez les patients qui prennent de l'adalimumab et qui subissent une arthroplastie.

## **Appareil cardiovasculaire: Insuffisance cardiaque congestive**

Des cas d'apparition ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été signalés par suite de l'administration d'inhibiteurs du TNF. On a également observé des cas d'aggravation de l'ICC suite à l'administration d'adalimumab. L'adalimumab n'a fait l'objet d'aucune étude systématique chez les patients souffrant d'ICC; en revanche, on a observé, dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre inhibiteur du TNF, un taux supérieur d'effets secondaires graves liés à l'ICC. Les médecins doivent donc user de prudence lorsqu'ils prescrivent Simlandi à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et effectuer une surveillance rigoureuse de ces patients. Simlandi est contre-indiqué en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

## **Appareil digestif: Obstruction de l'intestin grêle**

L'échec du traitement de la maladie de Crohn peut indiquer la présence d'une sténose fibreuse fixe pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. Les données disponibles laissent entendre que l'adalimumab n'entraîne pas la survenue ou l'aggravation d'une sténose.

## **Hématologique**

On a fait état de rares cas de pancytopenie, notamment d'anémie aplasique, liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF. On a signalé de rares cas d'effets secondaires hématologiques, notamment de cytopénie cliniquement significative (c.-à-d. thrombocytopénie, leucopénie), liés à l'emploi d'adalimumab. Le lien de causalité entre ces effets et l'emploi d'adalimumab n'a pas été établi. On doit informer tous les patients qui prennent Simlandi de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur de dyscrasie sanguine (par exemple, fièvre persistante, ecchymoses, hémorragies, pâleur). Il faut envisager d'interrompre le traitement par Simlandi chez les patients qui présentent des anomalies hématologiques importantes confirmées.

## **Système immunitaire**

## Auto-immunité

L'emploi de Simlandi peut entraîner la formation d'autoanticorps et, rarement, l'apparition d'un syndrome pseudo-lupique. Si des symptômes évocateurs d'un tel syndrome apparaissent au cours du traitement par Simlandi, il faut interrompre celui-ci (voir **8 EFFETS SECONDAIRES, 8.1 Aperçu des effets secondaires du médicament, Formation d'autoanticorps**).

## Immunosuppression

Il se peut que les inhibiteurs du TNF, y compris adalimumab, affectent les moyens de défense de l'hôte contre les infections et les cancers, car le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur de l'immunité cellulaire. Durant une étude portant sur l'utilisation d'adalimumab chez 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a relevé aucun signe de dépression de l'hypersensibilité retardée, de baisse des taux d'immunoglobulines ou d'altération de la numération des lymphocytes effecteurs T et B, des cellules NK, des monocytes ou des macrophages et des granulocytes neutrophiles. On ne comprend pas pleinement les effets du traitement par adalimumab sur le développement et l'évolution des tumeurs cancéreuses, de même que sur les infections évolutives et (ou) chroniques (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES, Infections et Cancers chez l'enfant et 8 EFFETS SECONDAIRES, 8.1 Aperçu des effets secondaires du médicament, Infections et Cancers**).

## Immunisation

Dans le cadre d'une étude comparative avec placebo à répartition aléatoire et à double insu menée chez 226 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par adalimumab, la production d'anticorps à la suite de l'administration des vaccins antipneumococcique et antigrippal a été évaluée. Des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes pneumococciques ont été atteints chez 86 % des patients du groupe adalimumab, comparativement à 82 % des patients du groupe placebo. Chez un total de 37 % des patients recevant l'adalimumab et de 40 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins 3 des 5 antigènes pneumococciques ont au moins doublé. Dans cette même étude, 98 % des patients qui recevaient l'adalimumab et 95 % de ceux qui recevaient le placebo ont obtenu des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes du virus grippal. Chez un total de 52 % des patients recevant l'adalimumab et de 63 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins 2 des 3 antigènes du virus grippal ont au moins quadruplé.

Avant d'amorcer le traitement par Simlandi, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants, conformément aux lignes directrices d'immunisation en cours.

Les patients qui prennent Simlandi peuvent recevoir des vaccins pendant le traitement par Simlandi, mais pas de vaccin vivant. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients qui reçoivent de l'adalimumab.

L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection de Simlandi qu'a reçue la mère pendant la grossesse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**,

## Populations particulières, Femmes enceintes).

### Infections

#### Tuberculose

On a signalé des cas de réactivation et des nouveaux cas de tuberculose chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. Il s'agissait notamment de cas de tuberculose pulmonaire et de tuberculose extrapulmonaire (disséminée). Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive et la tuberculose non évolutive (« latente ») au moyen d'un test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par adalimumab. Le traitement de la tuberculose latente doit être amorcé avant d'entreprendre le traitement par Simlandi. Lorsque le test cutané de dépistage de la tuberculose latente à la tuberculine révèle une induration dont le diamètre est égal ou supérieur à 5 mm, le résultat doit être considéré comme positif, même si le patient a reçu un vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin).

Si une tuberculose évolutive est diagnostiquée, il ne faut pas amorcer le traitement par Simlandi.

Il faut envisager la présence d'une tuberculose latente, particulièrement chez les patients qui immigreront ou arrivent de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée ou qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. En présence d'infection latente confirmée, il faut entreprendre un traitement antituberculeux prophylactique approprié, conformément aux Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse et aux recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* avant d'amorcer un traitement par Simlandi. Il faut également envisager un traitement antituberculeux prophylactique avant de commencer le traitement par Simlandi chez les patients qui présentent de nombreux ou d'importants facteurs de risque de tuberculose malgré un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose et chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose latente ou évolutive et pour lesquels on ne peut confirmer s'ils ont reçu un traitement approprié. La décision d'amorcer ou non un traitement antituberculeux chez ces patients ne doit être prise qu'après avoir évalué à la fois le risque de tuberculose latente et les risques du traitement antituberculeux. Au besoin, consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose.

Malgré le traitement antituberculeux prophylactique, on a signalé des cas de réactivation de la tuberculose chez des patients recevant de l'adalimumab. De plus, des cas de tuberculose évolutive sont apparus chez des patients qui recevaient de l'adalimumab et dont le résultat du test de dépistage de la tuberculose latente était négatif et certains patients chez qui la tuberculose évolutive avait été traitée avec succès est réapparue en cours de traitement par un anti-TNF.

Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes évocateurs de tuberculose évolutive chez les patients qui prennent Simlandi, spécialement parce que les tests de dépistage de la tuberculose latente peuvent produire des résultats faussement négatifs. Le risque de faux négatifs au test cutané à la tuberculine doit être envisagé particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés. Il faut dire au patient de consulter un médecin s'il remarque l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs de la tuberculose (p. ex., toux persistante, fonte musculaire ou perte de poids, fièvre légère, apathie) pendant ou après le

traitement par Simlandi; les médecins doivent surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur de tuberculose évolutive, même chez les patients dont le résultat du test cutané de dépistage de la tuberculose est négatif.

### Autres infections opportunistes

On a signalé des cas d'infections opportunistes, dont des infections fongiques envahissantes, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. Ces infections ne sont pas reconnues systématiquement chez les patients prenant des inhibiteurs du TNF, ce qui a entraîné des retards dans l'administration d'un traitement approprié, et dans certains cas, la mort.

Les patients qui prennent des inhibiteurs du TNF sont plus vulnérables aux infections fongiques graves, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la blastomycose, l'aspergillose, la candidose et d'autres infections opportunistes. Les patients qui présentent de la fièvre, un malaise, une perte de poids, des sueurs, de la toux, une dyspnée et (ou) des infiltrats pulmonaires ou toute autre affection générale grave avec ou sans choc concomitant doivent consulter rapidement un médecin pour subir une évaluation diagnostique.

Chez les patients qui résident ou séjournent dans des régions où les mycoses sont endémiques, il faut soupçonner une infection fongique envahissante s'ils présentent des signes et des symptômes d'une possible infection fongique généralisée. Les patients sont à risque d'histoplasmosse et d'autres infections fongiques envahissantes et par conséquent les cliniciens doivent envisager de recourir à un traitement antifongique empirique jusqu'à ce que le ou les agents pathogènes aient été isolés.

Les résultats des tests de détection d'antigène ou d'anticorps antihistoplasmosse peuvent être négatifs chez certains patients dont l'infection est évolutive. Dans la mesure du possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique chez ces patients doit être prise après avoir consulté un médecin ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, et doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique grave et des risques du traitement antifongique. Il est également conseillé que les patients qui présentent une infection fongique grave interrompent leur traitement par un inhibiteur du TNF jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

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

De très rares cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été associés au traitement par des inhibiteurs du TNF. L'infection par le VHB cliniquement évolutive est survenue après une période de latence allant de 3 à 20 mois après le début du traitement. Dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, l'azathioprine et (ou) des corticostéroïdes. Par conséquent, il est difficile d'établir un lien de causalité direct avec les inhibiteurs du TNF, étant donné que ces autres médicaments constituent des facteurs de confusion. Chez les patients dont l'issue était connue, l'état de la plupart d'entre eux s'est amélioré après un traitement antiviral et (ou) l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du TNF. Cependant, des décès sont également survenus parmi les cas signalés. Les patients ayant des facteurs de risque pour l'infection par le VHB doivent subir des épreuves de détection du VHB avant le début d'un traitement par un inhibiteur du TNF. Les personnes reconnues comme des porteurs chroniques du VHB (antigène de surface positif)

devraient faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes de l'infection évolutive tout au long du traitement et plusieurs mois après qu'il soit terminé. La réactivation du VHB n'est pas causée uniquement par les inhibiteurs du TNF alpha; elle a également été signalée avec l'emploi d'autres médicaments immunosuppresseurs.

## **Cancer**

Dans les phases comparatives des études cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab, un plus grand nombre de cas de cancers a été observé chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF, comparativement aux patients du groupe témoin.

Dans les phases comparatives et les phases non comparatives ouvertes des études cliniques sur l'adalimumab, les cancers observés le plus fréquemment, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, étaient les cancers du sein, du côlon, de la prostate et des poumons ainsi que le mélanome.

Des rapports post-commercialisation ont fait état de cas de leucémie aiguë et chronique liés à l'utilisation d'inhibiteurs du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et pour d'autres indications. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient présenter un risque de leucémie jusqu'à 2 fois supérieur à celui observé dans la population générale, même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF.

### Cancer chez les enfants et les jeunes adultes

Des cas de cancers, certains mortels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Environ la moitié de ces cancers étaient des lymphomes, notamment des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Dans les autres cas, il s'agissait de différents cancers, notamment de cancers rares habituellement liés à l'immunosuppression ainsi que des cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents. Les cancers sont survenus après une période médiane de 30 mois (plage de 1 à 84 mois) suivant le début du traitement. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation et proviennent de différentes sources, notamment de registres et de rapports spontanés post-commercialisation.

On a fait état dans des rapports post-commercialisation de cas de lymphome T hépatosplénique, un type rare de lymphome à lymphocytes T, chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Ces cas étaient très agressifs et ont causé la mort. La plupart de ces cas sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse et la plupart étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Presque tous ces patients avaient déjà pris des immunosuppresseurs, soit de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF au moment du diagnostic ou avant. On ignore si la survenue du lymphome T hépatosplénique est liée à l'emploi d'un inhibiteur du TNF seul ou d'un inhibiteur du TNF en association avec l'un ou l'autre des immunosuppresseurs. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et l'adalimumab doit être évalué avec soin.

Aucun cancer n'a été observé chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités par



adalimumab (n = 102) pendant 52 semaines dans le cadre d'une étude clinique.

Aucun cancer n'a été observé chez les enfants âgés de 3 à 17 ans atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive qui ont été traités par adalimumab (n = 90 patients répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab ou un placebo) pendant une période allant jusqu'à 18 mois dans le cadre d'une étude clinique.

Des cas de cancers survenus pendant le traitement ont été observés chez 2 des 480 patients atteints de colite ulcéreuse traités par adalimumab durant la phase à double insu comparative de 2 études cliniques (durée du traitement variant de 0 à 52 semaines). Il s'agissait d'un cas de carcinome malpighien et d'un cas de cancer de l'estomac. Ce dernier a été considéré comme sérieux et a amené le retrait du patient de l'étude.

Les données actuelles ne permettent pas de savoir si le traitement par l'adalimumab influe sur le risque d'apparition de dysplasie ou de cancer du côlon. Tous les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont un risque de développer une dysplasie ou un cancer du côlon (par exemple, ceux chez qui la colite ulcéreuse est établie de longue date ou qui présentent une cholangite sclérosante primitive) ou qui ont des antécédents de dysplasie ou de cancer du côlon doivent subir des épreuves de dépistage de la dysplasie périodiquement avant d'amorcer le traitement et tout au long de la maladie. Ces épreuves doivent comprendre une coloscopie et des biopsies, selon les recommandations locales.

### Lymphomes

Dans les phases comparatives des études cliniques sur tous les inhibiteurs du TNF, on a observé un plus grand nombre de cas de lymphomes chez les patients qui ont reçu des inhibiteurs du TNF, comparativement à ceux du groupe témoin.

Cependant, avec l'emploi d'adalimumab, les cas de lymphomes étaient rares et la période de suivi des patients qui recevaient un placebo était plus courte que celle des patients qui recevaient un inhibiteur du TNF. La taille du groupe témoin et la durée limitée des phases comparatives des études ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. De plus, le risque naturel de lymphome qui est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et dont la maladie inflammatoire est installée de longue date et est fortement évolutive, rend plus difficile l'estimation du risque.

En groupant les résultats des phases comparatives et des phases non comparatives ouvertes des 23 études cliniques menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite (durée médiane d'environ 2,4 ans), totalisant 8764 patients et 27 196 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est de 1,2 (0,9 à 1,7) par 1000 années-patients. Ce taux est environ 3 fois plus élevé que le taux attendu dans la population générale.

Dans les phases comparatives et ouvertes de 14 études sur l'adalimumab, le rapport d'incidence standardisé (SIR) global de cancers était de 0,99 (IC à 95 %; 0,81 à 1,20). Avec les connaissances actuelles en la matière, on ne saurait exclure un risque possible d'apparition de

lymphomes ou d'autres cancers chez les patients traités par un inhibiteur du TNF.

Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant des antécédents de cancer ou qui continuaient à prendre de l'adalimumab alors qu'un cancer est apparu pendant le traitement. Des précautions additionnelles s'imposent lorsqu'un traitement par adalimumab est envisagé chez ces patients.

### Cancer autre que lymphomes

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte, on a observé un taux (IC à 95 %) de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, de 6,9 (4,4 à 10,6) par 1000 années-patients chez 5196 patients qui avaient reçu l'adalimumab, comparativement à un taux de 6,4 (3,5 à 11,9) par 1000 années-patients chez 3347 témoins (durée médiane du traitement de 4,0 mois pour les patients qui recevaient l'adalimumab et de 3,9 mois pour ceux du groupe témoin). Voir **14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**.

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte, on a observé un taux (IC à 95 %) de cancers de la peau non mélaniques de 8,9 (6,1 à 13,1) par 1000 années-patients chez les patients qui recevaient l'adalimumab, comparativement à un taux de 3,2 (1,3 à 7,7) par 1000 années-patients chez les témoins. Parmi ces cas de cancers de la peau, le taux (IC à 95 %) de carcinomes malpighiens était de 2,7 (1,4 à 5,5) par 1000 années-patients chez les patients qui recevaient l'adalimumab et de 0,6 (0,1 à 4,6) par 1000 années-patients chez ceux du groupe témoin. Le taux (IC à 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 à 2,7) par 1000 années-patients chez les patients qui recevaient l'adalimumab, comparativement à 0,6 (0,1 à 4,6) par 1000 années-patients chez ceux du groupe témoin. Voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**.

On a observé un taux de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, d'environ (IC à 95 %) 8,5 (7,4 à 9,7) par 1000 années-patients dans la phase comparative des études cliniques et au cours des études de prolongation ouvertes menées à terme ou toujours en cours. Le taux observé de cancers de la peau non mélaniques était d'environ (IC à 95 %) 9,6 (8,5 à 10,9) par 1000 années-patients, et le taux observé de lymphomes était d'environ (IC à 95 %) 1,3 (0,9 à 1,8) par 1000 années-patients. Ces études, d'une durée médiane d'environ 3,3 ans, ont porté sur 6276 patients adultes qui ont reçu l'adalimumab pendant au moins un an ou qui ont présenté un cancer dans l'année suivant le début de leur traitement, ce qui représente plus de 26 044 années-patients de traitement. Voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**.

Tous les patients, et plus particulièrement ceux atteints de psoriasis ayant déjà reçu un traitement immunosuppresseur intensif ou un traitement associant le psoralène et une photothérapie par rayons UVA, doivent être examinés pour déceler la présence d'un cancer de la peau non mélanique avant et pendant le traitement par adalimumab.

## Surveillance et épreuves de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre l'adalimumab et les analyses de laboratoire.

## Système nerveux

L'emploi d'inhibiteurs du TNF, y compris l'adalimumab, a été dans de rares cas lié à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et (ou) à la mise en évidence par radiographie d'affections démyélinisantes, dont la sclérose en plaques, et la névrite optique, ainsi que des maladies démyélinisantes périphériques, dont le syndrome de Guillain-Barré. Le médecin qui considère l'emploi d'adalimumab chez un patient atteint d'une affection démyélinisante du système nerveux central (SNC) préexistante ou de survenue récente doit agir avec prudence; il faut envisager d'interrompre le traitement par adalimumab si une telle affection apparaissait.

Il y a un lien connu entre l'uvéite intermédiaire et les affections démyélinisantes du SNC. Il faut procéder à une évaluation neurologique chez les patients atteints d'une uvéite intermédiaire non infectieuse avant d'entreprendre le traitement par Simlandi afin de détecter d'éventuelles affections démyélinisantes du SNC préexistantes.

## Réactions d'hypersensibilité

Environ 1 % des participants aux études cliniques qui recevaient de l'adalimumab ont eu des réactions allergiques (notamment : éruptions cutanées allergiques, réaction anaphylactoïde, réaction fixe d'origine médicamenteuse, réaction médicamenteuse d'origine non spécifiée, urticaire) (voir **8 EFFETS SECONDAIRES, 8.2 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques**). On a signalé des cas de réactions allergiques graves, dont l'anaphylaxie, à la suite de l'administration d'adalimumab. Si une réaction anaphylactique ou une autre réaction allergique grave survient, il faut interrompre l'administration de Simlandi immédiatement et entreprendre le traitement qui s'impose.

La seringue préremplie avec protecteur d'aiguille Simlandi est une seringue de verre de 1 ml à usage unique avec une aiguille fixe et un capuchon d'aiguille en caoutchouc rigide constituée d'une enveloppe en polypropylène et d'un piston en bromobutyle avec un revêtement en fluoropolymère.

Le stylo injecteur est un système d'injection à usage unique, jetable, à base d'aiguille présentant des fonctions automatisées (voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

L'expérience d'utilisation pendant la grossesse dans le cadre d'études cliniques est très restreinte et se limite à quelques cas individuels.

Durant une étude de toxicité sur le développement embryo-foetal pendant la période périnatale,

des macaques de Buffon ont reçu l'adalimumab jusqu'à concurrence de 100 mg/kg (soit 266 fois l'aire sous la courbe [ASC] chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les semaines, avec méthotrexate, ou 373 fois l'ASC chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée, sans méthotrexate); aucun effet nocif attribuable à l'adalimumab n'a été observé chez les fœtus. Toutefois, aucune étude comparative bien conçue n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les résultats des études de reproduction et de développement embryo-foetal menées chez l'animal ne permettent pas toujours de se prononcer sur l'effet du traitement chez l'humain à cet égard, il ne faut administrer de l'adalimumab à la femme enceinte qu'en cas de nécessité manifeste.

Dans une étude de registre prospective d'une cohorte de patientes exposées durant la grossesse menée par l'OTIS (*Organization of Teratology Information Specialists/MotherToBaby*) aux États-Unis et au Canada entre 2004 et 2016, le risque d'accoucher d'un enfant né vivant qui présente une anomalie congénitale majeure dans le groupe de femmes traitées par l'adalimumab durant au moins le premier trimestre (69 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 152 femmes atteintes de la maladie de Crohn) a été comparé à celui dans le groupe de femmes non traitées par l'adalimumab durant la grossesse (74 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 32 femmes atteintes de la maladie de Crohn). Le pourcentage d'enfants nés vivants qui présentaient une anomalie congénitale majeure était de 10 % dans le groupe de femmes traitées par l'adalimumab (8,7 % pour les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 10,5 % pour celles atteintes de la maladie de Crohn) et de 7,5 % dans le groupe de femmes non traitées par l'adalimumab (6,8 % pour les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 9,4 % pour celles atteintes de la maladie de Crohn).

Aucune tendance à l'égard des anomalies congénitales majeures n'a été observée. Cette étude prospective ne peut permettre d'établir avec certitude s'il y a un lien entre l'adalimumab et le risque d'anomalies congénitales majeures en raison de limites méthodologiques, entre autres la taille modeste de l'échantillon, la nature volontaire de la participation et le plan de l'étude sans répartition aléatoire.

L'adalimumab pourrait traverser la barrière placentaire et se retrouver dans la circulation de nouveau-nés de femmes ayant été traitées par l'adalimumab durant la grossesse. Par conséquent, le risque d'infection pourrait être accru chez ces nourrissons. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'adalimumab qu'a reçue la mère pendant la grossesse.

L'adalimumab n'a aucun effet connu sur le travail et l'accouchement.

#### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Le peu de renseignements que l'on trouve dans la littérature scientifique publiée et tirés de rapports de cas indiquent que l'adalimumab est excrété dans le lait maternel à des concentrations représentant de 0,1 à 1 % de la concentration sérique chez la mère. Les données publiées laissent entendre que l'exposition générale à l'adalimumab devrait être faible chez un enfant allaité, l'adalimumab étant une grosse molécule qui est dégradée dans le tractus gastro-intestinal. Toutefois, on ne connaît pas les effets de son exposition locale dans le tractus

gastro-intestinal. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson ainsi que le besoin clinique du traitement de la mère par l'adalimumab et tout effet indésirable possible du médicament ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

### 7.1.3 Enfants (< 18 ans)

#### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été étudiées chez des enfants âgés de 4 à 17 ans (n = 171) et de 2 à 4 ans (n = 32). Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces 2 groupes d'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité. L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

#### Uvéite chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été étudiées chez des enfants atteints d'uvéite âgés de 2 à 17 ans (n = 90 patients répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab ou un placebo). Il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 ans à 3 ans atteints d'uvéite. Les effets secondaires graves ont été plus fréquents chez les enfants âgés de 4 ans et moins.

### 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En tout, 519 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et âgés d'au moins 65 ans, dont 107 avaient au moins 75 ans, ont reçu de l'adalimumab dans le cadre des études cliniques DE009, DE011, DE019 et DE031. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces patients et ceux plus jeunes quant à l'efficacité du traitement. La fréquence d'infections graves et de cancers s'est révélée plus élevée chez les patients de plus de 65 ans qui recevaient l'adalimumab que chez les moins de 65 ans. Comme les infections et le cancer sont en général plus fréquents chez les personnes âgées, il faut employer Simlandi avec prudence chez ce type de patient. Voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Polyarthrite rhumatoïde**.

## 8 EFFETS SECONDAIRES

*Les profils d'effets indésirables rapportés dans les études cliniques comparant Simlandi à Humira étaient comparables. La description des effets indésirables dans cette section est basée sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.*

### 8.1 Aperçu des effets secondaires du médicament

Voici les effets secondaires les plus graves (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) :

- infections graves
- effets sur le système nerveux
- cancers

Les réactions au point d'injection ont constitué les effets secondaires les plus fréquents liés à l'administration d'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre d'études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn chez l'adulte, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée chez l'adulte, le psoriasis et l'uvéite chez l'adulte, 13 % des patients qui recevaient l'adalimumab et 7 % des patients témoins ont eu une telle réaction (érythème et [ou] démangeaisons, saignement, douleur ou enflure). Dans la plupart des cas, ces réactions étaient bénignes et n'ont en général pas exigé l'abandon du traitement.

Durant la phase comparative avec placebo à double insu des études DE009, DE011, DE019 et DE031, les effets secondaires ont entraîné l'abandon du traitement chez 7,0 et 4,0 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient l'adalimumab ou le placebo respectivement. Les effets secondaires qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement par adalimumab ont été les poussées cliniques (0,7 %), les éruptions cutanées (0,3 %) et la pneumonie (0,3 %) (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Dans le cadre des études comparatives avec placebo menées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé 8 décès chez les 1380 patients (0,58 %) traités par adalimumab, comparativement à un décès chez les 690 patients (0,14 %) qui ont reçu le placebo. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un ratio standardisé de mortalité (RSM) de 0,87 (IC à 95 % : 0,38 à 1,72) dans le groupe adalimumab et de 0,25 (IC à 95 % : 0,00 à 1,37) dans le groupe placebo (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Dans le cadre de l'étude DE019, 553 patients ont reçu au moins une dose d'adalimumab et 202 patients ont participé à l'étude pendant 10 ans. Au total, 24 patients sont décédés pendant les 10 années de traitement par adalimumab (4 patients pendant la phase à double insu, 14 patients pendant la phase de prolongation ouverte et 6 patients après la fin du traitement par le médicament à l'étude). Les causes les plus fréquentes de décès survenus en cours de traitement sont les suivantes : 4 états septiques, 3 cancers et 3 événements intéressant de l'appareil respiratoire. Le nombre total de décès n'a toutefois pas été supérieur à celui calculé d'après les taux de mortalité standardisés ajustés selon l'âge (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

De ces 553 patients, 23,0 % ont abandonné le traitement à cause d'un effet secondaire. Les effets secondaires le plus souvent associés à l'abandon du traitement par le médicament à l'étude ont été la pneumonie et le cancer du sein (n = 5 dans les 2 cas). La fatigue, la pneumonie, la cellulite et l'histoplasmose (n = 3 dans tous les cas) ont été les effets secondaires liés au traitement ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par le médicament à l'étude.

Au total, 49 % des patients traités par adalimumab ont présenté un effet secondaire grave ayant, dans 15,7 % des cas, à tout le moins un lien possible avec le médicament à l'étude. Les effets secondaires graves les plus fréquents ont été la poussée de polyarthrite rhumatoïde (n = 35, 6,3 %), la pneumonie (n = 26, 4,7 %) et l'infarctus du myocarde (n = 10, 1,8 %). Parmi ces effets, seule la pneumonie a été jugée comme ayant à tout le moins un lien possible avec le médicament à l'étude.

Les effets secondaires apparus en cours de traitement le plus souvent signalés ont été les infections (n total = 448, 81 %; n, infections graves = 85, 15,4 %) et les réactions au point d'injection (n = 115, 20,8 %).

Les effets secondaires d'intérêt particulier survenus chez les 553 patients comprennent 35 cas de cancers autres que le cancer de la peau non mélanique, dont 5 cas de lymphome, et 3 cas de tuberculose. Les effets secondaires graves d'intérêt particulier comprennent 5 cas d'embolie pulmonaire et 5 autres de diverticulite, 2 cas de sclérose en plaques et un cas de réaction d'hypersensibilité.

L'adalimumab a également été étudié chez 542 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate (étude DE013). Aucun autre nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients, autres que ceux établis dans le profil d'innocuité lors des études DE009, DE011, DE019 et DE031 portant sur l'adalimumab. Dans le cadre de cette étude, on a observé 5 décès chez les 542 patients (0,92 %) traités par l'adalimumab, comparativement à un décès chez les 257 patients (0,39 %) traités par le méthotrexate. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM de 0,57 (IC à 95 % : 0,18 à 1,32) dans le groupe adalimumab et de 0,22 (IC à 95 % : 0,00 à 1,23) dans le groupe méthotrexate (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

L'adalimumab a aussi été étudié chez 395 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte, chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et chez plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines était semblable à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et qui a été observé lors des études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 portant sur l'adalimumab. Durant la phase comparative des études sur le rhumatisme psoriasique, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab ou par le placebo. Durant la phase ouverte d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, 2 décès sont survenus parmi les 382 patients de l'étude totalisant 795,7 années-patients d'exposition. Le taux de mortalité est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM de 0,39 (IC à 95 % : 0,04 à 1,43). Dans l'étude ouverte sur le psoriasis, 5 décès sont survenus parmi les 1468 patients de l'étude totalisant 4068,6 années-patients d'exposition (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

L'adalimumab a également été étudié chez 1010 patients atteints de colite ulcéreuse dans le

cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826, 8 semaines et M06-827, 52 semaines) et d'une étude de prolongation ouverte. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients atteints de colite ulcéreuse. Durant la phase comparative des études sur la colite ulcéreuse, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab ou par le placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse mené chez 1010 patients totalisant 2007,4 années-patients d'exposition au médicament (622 patients traités pendant plus de 1 an), 2 décès sont survenus pendant le traitement durant l'étude de prolongation ouverte à long terme (mort par arrêt cardiorespiratoire et par insuffisance ventriculaire droite). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé durant la phase comparative à double insu des études sur la colite ulcéreuse autres que ceux établis dans le profil d'innocuité de l'adalimumab.

L'adalimumab a également été étudié chez 727 patients adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de 3 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, et d'une étude de prolongation ouverte. Aucun décès n'a été signalé pendant les phases comparatives avec placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée mené chez 727 patients totalisant 635,7 années-patients d'exposition au médicament (281 patients traités pendant plus d'un an), 2 décès sont survenus pendant le traitement (mort par arrêt cardiorespiratoire et consécutive à une pancréatite d'origine auto-immune). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints d'hidradénite suppurée.

L'adalimumab a également été étudié chez 464 patients adultes atteints d'uvéïte, dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M10-877 et M10-880) et d'une étude de prolongation ouverte (M11-327). Aucun nouveau problème d'innocuité lié à l'adalimumab n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints d'uvéïte. Dans le programme global de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéïte chez l'adulte, chez 464 patients adultes traités par l'adalimumab et totalisant 1308,2 années-patients d'exposition, 6 décès sont survenus pendant le traitement (insuffisance rénale chronique, dissection de l'aorte/tamponnade, lymphome à lymphocytes B, abcès du cerveau, carcinome du pancréas et accident). De ces décès, 2 sont survenus durant la phase comparative des études sur l'uvéïte chez l'adulte et 4, durant l'étude de prolongation ouverte.

La préparation d'Humira à 40 mg/0,4 ml a été évaluée et comparée à la préparation d'Humira à 40 mg/0,8 ml chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive dans le cadre de l'étude M13-390 (étude de phase IIb à répartition aléatoire et à double insu) et de l'étude M13-692 (étude de prolongation ouverte de l'étude M13-390). Tous les patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude (n = 100) ont été inclus dans les analyses de l'innocuité. Les effets secondaires les plus souvent signalés ont été la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures. Aucun cas de mortalité ou d'infection grave n'a été rapporté dans l'une ou l'autre étude. Humira a été généralement sûr et bien toléré et ne présentait pas de tendance manifeste quant à la survenue d'effets secondaires. Le profil d'innocuité de la préparation d'Humira à 40 mg/0,4 ml est semblable à celui de la préparation à 40 mg/0,8 ml.

### **Formation d'autoanticorps**

Dans les études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013, on a procédé à divers moments



dans le temps à des épreuves de détection d'autoanticorps sur les échantillons de sang des patients. À la 24<sup>e</sup> semaine des études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, on a détecté des anticorps antinucléaires (AAN) chez 11,9 % des patients qui recevaient l'adalimumab et chez 8,1 % de ceux qui recevaient le placebo ou le traitement de référence, et dont les titres d'AAN étaient nuls au départ. Des signes cliniques évocateurs d'un syndrome pseudo-lupique de novo sont apparus chez 2 des 3441 patients qui ont reçu l'adalimumab. L'état de ces patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a eu de néphrite lupique ou de symptôme visant le SNC. L'effet du traitement de longue durée par adalimumab sur l'installation de maladies auto-immunes est inconnu.

## **Immunogénicité**

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une réduction de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a aucune corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets secondaires.

### Enfants

Dans le cadre de l'étude clinique sur l'emploi d'adalimumab dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR spécifique à cette population de jeunes patients (ACR-Pedi) a été plus faible chez les enfants qui présentaient des anticorps anti-adalimumab (AAA) que chez les autres.

Chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui étaient atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 15,8 % (27/171) des patients recevant l'adalimumab. Chez ceux qui ne recevaient pas de MTX en concomitance, le taux d'incidence était de 25,6 % (22/86), comparativement à 5,9 % (5/85) chez ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le méthotrexate. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui étaient âgés de 2 à 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg (étude M10-444), on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 7 % (1/15) des patients; le patient en question recevait du MTX en concomitance.

Chez les patients de 13 à 17 ans atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 3,5 % (4/114) des patients recevant l'adalimumab.

### Adultes

À plusieurs reprises au cours du traitement de 6 à 12 mois administré dans le cadre des études DE009, DE011 et DE019, on a effectué la recherche d'anticorps anti-adalimumab. Au moins une fois pendant le traitement, on a décelé de faibles titres d'anticorps anti-adalimumab, neutralisants in vitro, chez environ 5 % (58/1062) des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient l'adalimumab. Chez les sujets qui recevaient simultanément du MTX, les anticorps se sont formés moins souvent que chez ceux qui ne recevaient que l'adalimumab (1 et 12 % respectivement). Les anticorps peuvent se former plus souvent chez le patient qui reçoit l'adalimumab en monothérapie toutes les 2 semaines que chez celui qui le reçoit 1 fois par semaine. Parmi les patients qui recevaient l'adalimumab en monothérapie suivant la posologie recommandée de 40 mg toutes les 2 semaines, on a observé une moins grande fréquence de réponse ACR 20 (critères de réponse ACR 20 de *l'American College of*

*Rheumatology*) chez les patients qui présentaient des anticorps que chez les autres. Le pouvoir immunogène à long terme de l'adalimumab est inconnu.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 10 % (38/376) des patients recevant l'adalimumab. Chez les patients qui ne recevaient pas de méthotrexate en concomitance, le taux d'incidence était de 13,5 % (24/178), comparativement à 7 % (14/198) chez ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 8,3 % (17/204) des patients recevant l'adalimumab. Chez les patients qui ne recevaient pas de méthotrexate en concomitance, le taux d'incidence était de 8,6 % (16/185), comparativement à 5,3 % (1/19) chez ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 2,6 % (7/269) des patients recevant l'adalimumab.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 5,0 % (19/379) des patients recevant l'adalimumab. La portée clinique de ces données n'a pas été établie.

Chez les patients atteints d'hydradénite suppurée modérément à fortement évolutive, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 10,1 % (10/99) des patients recevant l'adalimumab.

Chez les patients atteints de psoriasis, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 8,4 % (77/920) des patients recevant l'adalimumab en monothérapie.

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques, le taux de formation d'anticorps anti-adalimumab avec le traitement par l'adalimumab en monothérapie était de 8 %. Cependant, étant donné les limites de la méthode de dosage, les anticorps anti-adalimumab n'ont pu être détectés que lorsque les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/ml. Parmi les patients dont les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/ml (environ 40 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 20,7 %. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques recevant l'adalimumab en monothérapie à long terme qui ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement et dont les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/ml (environ 12 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 16 %; le taux global de formation d'anticorps anti-adalimumab était de 1,9 % avant l'interruption du traitement, et de 2,3 % après la reprise du traitement.

Chez les patients atteints d'uvéite non infectieuse, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 4,8 % (12/249) des patients recevant l'adalimumab. Cependant, étant donné les limites de la méthode de dosage, les anticorps anti-adalimumab n'ont pu être détectés que lorsque les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/ml. Parmi les patients dont les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/ml (environ 23 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 21,1 %.

Ces données font état du pourcentage de patients chez qui la recherche d'anticorps anti-adalimumab par dosage immunoenzymatique (ELISA) a donné des résultats positifs, et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la fréquence observée de résultat positif, notamment la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement, les traitements médicamenteux simultanés et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence de formation d'anticorps anti-adalimumab avec la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

## **Infections**

### Adultes

Dans le cadre de 23 études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée, le psoriasis et l'uvéïte, la fréquence des infections s'élevait respectivement à 147,4 par 100 années-patients chez 5630 patients recevant l'adalimumab et à 142,7 par 100 années-patients chez 3587 patients recevant le placebo ou le traitement de référence. Il s'agissait principalement de nasopharyngites, d'infections des voies respiratoires supérieures et de sinusites. La plupart des patients ont continué de recevoir l'adalimumab après la résolution de l'infection.

La fréquence des infections graves s'établissait à 3,4 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab et à 3,2 par 100 années-patients chez les patients recevant le placebo ou le traitement de référence.

Dans le cadre des études comparatives et ouvertes sur l'adalimumab, des infections graves, comme la légionellose, ont été signalées (0,02 par 100 années-patients). Aucun cas de listériose n'a été signalé et, par conséquent, on a estimé le taux de cette infection à 0,01 par 100 années-patients. Ces 2 infections ont été signalées de façon spontanée durant la période de post-commercialisation (voir **8 EFFETS SECONDAIRES, 8.5 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**).

Dans le cadre des études comparatives et ouvertes sur l'adalimumab, des infections graves (dans de rares cas, mortelles) ont été signalées, notamment des cas de tuberculose (y compris tuberculose miliaire et extrapulmonaire) et d'infections opportunistes envahissantes (par exemple, histoplasmosse disséminée, pneumonie à *Pneumocystis carinii* et aspergillose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus au cours des 8 premiers mois du traitement et peuvent correspondre à la recrudescence d'une infection latente.

Dans le cadre de la phase comparative à double insu de 2 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints de colite ulcéreuse, des infections graves sont survenues chez 4 des 480 patients traités par l'adalimumab. Il s'agissait d'appendicite (n = 1), d'abcès anal (n = 1), d'état septique associé à un cathéter (n = 1) et de salmonellose (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 8 patients recevant le placebo. Des infections opportunistes sont survenues chez 7 des 480 patients traités par l'adalimumab. Il s'agissait de candidose (n = 3), de candidose œsophagienne (n = 1) et de candidose buccale (n = 3). Des infections opportunistes sont survenues chez 3 patients recevant le placebo.

Dans le cadre de la phase comparative à double insu des 3 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints d'hidradénite suppurée, des infections graves sont survenues chez 4 des 419 patients traités par l'adalimumab. Il s'agissait d'infection à *Escherichia* (n = 1), d'infection génitale bactérienne (n = 1), d'infection (n = 1), de kyste pilonidal (n = 1) et de pyélonéphrite (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 2 des 366 patients recevant le placebo.

Dans le cadre de la phase comparative à double insu de 2 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints d'uvéïte, des infections graves sont survenues chez 7 des 250 patients (2,8 %) traités par l'adalimumab. Il s'agissait de pneumonie (n = 2), de bronchite (n = 1), de kyste pilonidal (n = 1), de pneumonie à *Legionella* (n = 1), de tuberculose (n = 1), d'infection des voies respiratoires supérieures (n = 1) et d'infection urinaire (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 4 des 250 patients (1,6 %) recevant le placebo. Des infections opportunistes sont survenues chez 7 des 250 patients traités par l'adalimumab. Il s'agissait de tuberculose évolutive (n = 1), de tuberculose latente (n = 4) et de candidose buccale (n = 2). Une tuberculose latente a été observée chez un patient recevant le placebo. Dans l'étude de prolongation ouverte (M11-327), le taux d'incidence des infections graves ajusté en fonction de l'exposition a été plus élevé chez les patients qui recevaient en concomitance des corticostéroïdes à action générale et des immunosuppresseurs en plus du traitement par l'adalimumab.

## Enfants

Dans l'étude clinique comparative menée chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), la fréquence des infections s'élevait à 238,5 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à 269,5 par 100 années-patients chez les patients témoins (recevant le placebo); la fréquence des infections graves était de 6,1 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à 0 chez les patients témoins (recevant le placebo).

Dans l'étude ouverte menée sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude M10-444), la fréquence des infections s'élevait à 206,2 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab et la fréquence des infections graves était de 6,7 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab.

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et à double insu (étude M06-806) menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn, la fréquence des infections s'est élevée à 161,4 par 100 années-patients dans le groupe ayant reçu la dose élevée et à 225,9 par 100 années-patients dans celui ayant reçu la dose faible. La fréquence des infections graves a été de 9,5 par 100 années-patients dans le groupe ayant reçu la dose élevée et de 3,7 par 100 années-patients dans celui ayant reçu la dose faible. La fréquence des infections s'est élevée à 55,8 % (29/52) et à 52,0 % (26/50) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement. La fréquence des infections graves a été de 5,8 % (3/52) et de 2,0 % (1/50) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement. Ces infections comprenaient l'abcès anal, la gastroentérite et l'histoplasmosse disséminée pour le groupe ayant reçu la dose élevée et l'abcès de Bartholin pour celui ayant reçu la dose faible.

Dans le cadre d'une étude comparative à répartition aléatoire menée chez des enfants atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive (étude SYCAMORE), la fréquence des infections était de 236,4 par 100 années-patients (77 %) dans le groupe traité par l'adalimumab et de 164,5 par 100 années-patients (40 %) dans le groupe témoin recevant le placebo. La fréquence des infections graves était de 17,1 par 100 années-patients (13 %) chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab, alors qu'aucun cas d'infection grave n'a été signalé chez les patients du groupe témoin recevant le placebo.

### Réactions au point d'injection

Dans le cadre d'études comparatives menées chez des adultes et des enfants, 13 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté une réaction au point d'injection (érythème et [ou] démangeaisons, saignement, douleur ou enflure), comparativement à 7 % des patients qui ont reçu le placebo ou le traitement de référence. En général, ces réactions au point d'injection n'ont pas nécessité l'abandon du traitement.

Dans le cadre de 2 études cliniques de phase II (n = 60 et n = 62), la douleur au point d'injection ressentie immédiatement après l'administration d'adalimumab à 40 mg/0,4 ml a été réduite dans une proportion médiane de 84 % par comparaison avec l'adalimumab à 40 mg/0,8 ml, selon le score moyen sur une échelle visuelle analogique (ÉVA), chez des patients atteints d'une forme modérément ou fortement évolutive de polyarthrite rhumatoïde qui n'avaient jamais reçu de médicaments biologiques ou qui utilisaient l'adalimumab à 40 mg/0,8 ml et qui ont évalué leur douleur moyenne au point d'injection à au moins 3 cm (sur une EVA de 0 à 10 cm).

### Cancer

Au cours des études cliniques, on a observé un plus grand nombre de cas de cancer chez les patients recevant l'adalimumab que chez les patients témoins (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers**).

### Effets sur le système nerveux

Dans le cadre de 21 études comparatives menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée ou de psoriasis, le taux d'apparition ou d'aggravation de maladies démyélinisantes du système nerveux central (y compris la sclérose en plaques et la névrite optique) et de maladies démyélinisantes périphériques (y compris le syndrome de Guillain-Barré) était inférieur à 0,4 par 1000 années-patients chez 5380 patients recevant l'adalimumab et de 0,7 par 1000 années-patients chez 3337 patients témoins. Dans le cadre des études comparatives et ouvertes menées chez des patients adultes traités par l'adalimumab, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes était de 0,7 (0,4 à 1,1) par 1000 années-patients. Des cas de maladie démyélinisante ont été rapportés de façon spontanée durant la période post-commercialisation.

Dans la partie comparative de 2 études cliniques à double insu menées sur l'adalimumab chez des patients adultes atteints d'uvéite, un cas (0,4 %) de sclérose en plaques a été rapporté

chez 250 patients traités par l'adalimumab. Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéïte chez l'adulte comportant l'étude ouverte, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes (c.-à-d. sclérose en plaques et névrite optique) était de 5,4 (2,2 à 11,0) par 1000 années-patients (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur le système nerveux**).

### **Psoriasis : nouveaux cas et aggravation**

De nouveaux cas de psoriasis, notamment de psoriasis pustuleux et de psoriasis palmoplantaire, et des cas d'aggravation d'un psoriasis déjà existant ont été signalés avec l'utilisation d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Dans bon nombre de ces cas, les patients prenaient des immunosuppresseurs en concomitance (par exemple, du méthotrexate ou des corticostéroïdes). Certains de ces patients ont dû être hospitalisés. La plupart des patients ont présenté une atténuation de leur psoriasis après avoir cessé de prendre l'inhibiteur du TNF.

Le psoriasis est réapparu chez certains patients lorsqu'ils ont reçu un autre inhibiteur du TNF. Il faut envisager d'interrompre le traitement par l'adalimumab dans les cas graves de psoriasis et si le psoriasis ne s'atténue pas ou s'aggrave malgré l'utilisation d'un traitement topique.

### **Élévations des taux d'enzymes hépatiques**

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur l'adalimumab (40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique pendant une période allant de 4 à 104 semaines, on a observé des élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT)  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 3,7 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,6 % chez les patients témoins. Puisque beaucoup des patients de ces études cliniques prenaient également des médicaments qui causent des élévations des taux d'enzymes hépatiques (comme les AINS et le MTX), le lien entre l'adalimumab et les élévations des taux d'enzymes hépatiques n'est pas clair.

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg et de 80 mg, ou de 80 mg et de 40 mg les jours 1 et 15, respectivement, suivies de 40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients adultes atteints de la maladie de Crohn pendant une période allant de 4 à 52 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 0,9 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 0,9 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg et de 80 mg les jours 1 et 15, respectivement, suivies de 40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de colite ulcéreuse pendant une période allant de une à 52 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 1,5 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,0 % chez les patients témoins. Le taux d'incidence des élévations du taux d'ALT  $\geq 5$  fois la limite supérieure de la normale était de 0,5 % chez les patients recevant l'adalimumab et de 0,2 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur l'adalimumab (dose initiale de

80 mg suivie de 40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de psoriasis en plaques pendant une période allant de 12 à 24 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 1,8 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,8 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de spondylarthrite ankylosante pendant une période allant de 12 à 24 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 2,4 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 0,7 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, suivies de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4) administré à des patients adultes atteints d'hydradénite suppurée pendant une période allant de 12 à 16 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 0,3 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 0,6 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1) administré à des patients adultes atteints d'uvéïte et dans lesquelles l'exposition totalisait 165,4 années-patients et 119,8 années-patients respectivement chez les patients recevant l'adalimumab et les patients témoins, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 2,4 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 2,4 % chez les patients témoins.

Pour toutes les indications de l'adalimumab chez l'adulte dans ces études cliniques, les patients qui présentaient des élévations du taux d'ALT étaient asymptomatiques et, dans la plupart des cas, ces élévations étaient passagères et ont disparu avec la poursuite du traitement. On a fait état cependant dans des rapports post-commercialisation de très rares cas de réactions hépatiques graves, notamment de l'insuffisance hépatique, ainsi que de troubles hépatiques moins graves pouvant précéder l'insuffisance hépatique, tels que l'hépatite, y compris l'hépatite auto-immune, chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Le lien de causalité avec l'adalimumab n'a pas été établi.

### **Traitement concomitant par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine**

Dans des études cliniques menées sur la maladie de Crohn chez l'adulte, des taux plus élevés d'événements indésirables liés aux cancers et aux infections graves ont été observés avec le traitement associant l'adalimumab et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, comparativement à l'adalimumab administré en monothérapie (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPÉRATIVES, Lymphome T hépatosplénique**).

### 8.2 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur*

*un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

L'information sur les effets secondaires qui suit est tirée de la monographie de produit d'Humira datée du 25 juin 2019.



## 8.2.1 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques – Enfants

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

**Tableau 4. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative avec placebo et à double insu de l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038)**

Système organique Terminologie MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Humira N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Humira N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Humira N = 68 n (%)
<b>Tout effet secondaire ayant au moins un lien possible</b>	17 (45,9)	22 (57,9)	9 (32,1)	16 (53,3)	26 (40,0)	38 (55,9)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Leucopénie	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Neutropénie	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Otalgie	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Gastroduodénite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Vomissements	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>	10 (27,0)	15 (39,5)	6 (21,4)	11 (36,7)	16 (24,6)	26 (38,2)
Réaction au point d'application	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Fatigue	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Symptômes pseudogrippaux	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Érythème au point d'injection	1 (2,7)	2 (5,3)	0	1 (3,3)	1 (1,5)	3 (4,4)

Hématome au point d'injection	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Hypersensibilité au point d'injection	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Douleur au point d'injection	7 (18,9)	7 (18,4)	3 (10,7)	9 (30,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Prurit au point d'injection	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Réaction au point d'injection	1 (2,7)	7 (18,4)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	10 (14,7)
Douleur	0	1 (2,6)	2 (7,1)	2 (6,7)	2 (3,1)	3 (4,4)
Pyrexie	0	2 (5,3)	0	0	0	2 (2,9)
<b>Troubles du système immunitaire</b>	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Hypersensibilité	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
<b>Infections et infestations</b>	7 (18,9)	10 (26,3)	3 (10,7)	6 (20,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Amygdalite aiguë	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Bronchite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Infection de l'oreille	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Folliculite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Infection fongique	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection à herpès simplex	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Infection herpétique	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Impétigo	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Grippe	0	1 (2,6)	1 (3,6)	1 (3,3)	1 (1,5)	2 (2,9)
Molluscum contagiosum	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Herpès labial	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Paronychie	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Pharyngoamygdalite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Rhinite	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)

Sinusite	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection de la peau à staphylocoque	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (5,4)	3 (7,9)	0	2 (6,7)	2 (3,1)	5 (7,4)
Infection des voies urinaires	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection virale	1 (2,7)	3 (7,9)	0	0	1 (1,5)	3 (4,4)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
<b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b>	1 (2,7)*	0*	1 (3,6) *	0*	2 (3,1) *	0*
Excoriation <sup>†</sup>	1 (2,7)	4 (10,5)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	7 (10,3)
Blessure	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Égratignure	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Augmentation du nombre de lymphocytes	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Réduction du nombre de neutrophiles	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Anomalie enzymatique	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu</b>	3 (8,1)	1 (2,6)	0	1 (3,3)	3 (4,6)	2 (2,9)
Arthralgie	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Douleur à l'aîne	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Arthrite juvénile	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Céphalées	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	0	0	2 (7,1)	0	2 (3,1)	0

Dysurie	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Protéinurie	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Asthme	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Toux	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Épistaxis	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	1 (2,7)*	1 (2,6)*	0	1 (3,3)*	1 (1,5)*	2 (2,9)*
Acné	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Dermatite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Éruption cutanée <sup>†</sup>	0	1 (2,6)	0	2 (6,7)	0	3 (4,4)
Éruption cutanée papuleuse	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Lésion cutanée	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)

\* Le total comprend uniquement les valeurs pour les effets secondaires qui étaient considérés par l'investigateur comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.

† Ces effets secondaires n'ont pas été considérés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude d'après l'évaluation de l'investigateur, mais ils étaient considérés comme étant plus fréquents chez les patients recevant Humira que chez ceux recevant le placebo dans le cadre de l'étude.

Dans le cadre de l'étude DE038 sur Humira menée chez 171 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, on a observé des effets secondaires graves chez 28 % des patients recevant Humira, notamment : neutropénie, pharyngite à streptocoque, taux élevé d'aminotransférases, zona, myosite, métrorragie et appendicite. On a observé des cas d'infections graves chez 6,4 % des patients recevant Humira, dont les suivants: zona, appendicite, pneumonie, infection des voies urinaires, pharyngite à streptocoque, infection virale et cervicite. En tout, 45 % des patients recevant Humira avec ou sans MTX en concomitance ont eu une infection pendant la période initiale de traitement de 16 semaines (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections**). Un cas de granulome annulaire a été signalé chez 2 patients (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers**).

Durant la phase à double insu de l'étude DE038, les effets secondaires les plus fréquents ( $\geq 5$  %) observés chez les patients recevant Humira étaient les suivants : infection virale (18 %), douleur au point d'injection (18 %), infection des voies respiratoires supérieures (16 %), réaction au point d'injection (15 %), contusion (13 %), excoriation (10 %), rhinite (7 %), vomissements (6 %) et hypersensibilité au médicament (6 %).

Durant l'étude DE038, 6 % des patients ont présenté des réactions allergiques légères à modérées, principalement des réactions d'hypersensibilité allergiques localisées et de l'urticaire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**).

Dans cette étude, 10 % des patients recevant Humira et qui ne présentaient pas d'anticorps anti-ADN double brin au départ présentaient de tels anticorps après 48 semaines de traitement (voir **8 EFFETS SECONDAIRES, Aperçu des effets secondaires du médicament, Immunogénicité, Enfants**).

Dans l'étude M10-444, Humira a été étudié chez 32 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui étaient âgés de 2 à 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg. Le profil d'innocuité dans cette population de patients était semblable à celui observé dans l'étude DE038.

Dans cette étude (M10-444), 78 % des patients ont contracté une infection pendant le traitement par Humira. Les infections comprenaient la rhinopharyngite, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures et l'otite moyenne, et elles étaient principalement de gravité légère à modérée. Des infections graves, notamment des cas de carie dentaire, de gastroentérite à rotavirus et de varicelle, ont été observées chez 9 % des patients traités par Humira dans le cadre de l'étude.

Des réactions allergiques non graves comprenant de l'urticaire et des éruptions cutanées intermittentes ont été observées chez 6 % des patients de l'étude M10-444; ces réactions étaient légères.

#### Hidradénite suppurée

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'innocuité d'Humira chez des adolescents

atteints d'hydradénite suppurée.

### Uvéite chez l'enfant

Le **Tableau 5** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des enfants atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive recevant Humira en association avec le méthotrexate dans le cadre de l'étude SYCAMORE.

**Tableau 5. Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des effets secondaires (fréquence ≥ 1 %) considérés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre de l'étude SYCAMORE sur l'uvéite chez l'enfant**

Système organique	Humira N=60 n (%)	Placebo N=30 n (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>	4 (6,7)	0
Lymphadénopathie	3 (5,0)	0
Neutropénie	1 (1,7)	0
<b>Troubles oculaires</b>	4 (6,7)	4 (13,3)
Exacerbation touchant la chambre antérieure	0	1 (3,3)
Sécheresse oculaire	1 (1,7)	0
Inflammation oculaire	1 (1,7)	0
Douleur oculaire	1 (1,7)	0
Uvéite	0	3 (10,0)
Déficience visuelle	1 (1,7)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	10 (16,7)	2 (6,7)
Douleur abdominale	1 (1,7)	0
Diarrhée	4 (6,7)	0
Intoxication alimentaire	1 (1,7)	0
Nausées	2 (3,3)	0
Vomissements	7 (11,7)	2 (6,7)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>	23 (38,3)	5 (16,7)
Gêne thoracique	1 (1,7)	0
Fatigue	0	1 (3,3)
Symptômes pseudogrippaux	1 (1,7)	0
Érythème au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Masse au point d'injection	2 (3,3)	0

<b>Système organique</b>	<b>Humira N=60 n (%)</b>	<b>Placebo N=30 n (%)</b>
Douleur au point d'injection	5 (8,3)	2 (6,7)
Prurit au point d'injection	3 (5,0)	0
Réaction au point d'injection	6 (10,0)	0
Enflure au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Vésicule au point d'injection	1 (1,7)	0
Malaise	1 (1,7)	0
Pyrexie	8 (13,3)	1 (3,3)
Enflure	1 (1,7)	0
<b>Infections et infestations</b>	<b>32 (53,3)</b>	<b>8 (26,7)</b>
Infection à <i>Candida</i>	1 (1,7)	0
Cellulite	1 (1,7)	0
Conjonctivite virale	1 (1,7)	0
Infection de l'oreille	3 (5,0)	2 (6,7)
Infection oculaire	1 (1,7)	0
Infection à herpès simplex	1 (1,7)	0
Zona	0	1 (3,3)
Impétigo	3 (5,0)	1 (3,3)
Morsures ou piqûres infectées	1 (1,7)	0
Infection	1 (1,7)	0
Infection localisée	0	1 (3,3)
Infection des voies respiratoires inférieures	8 (13,3)	2 (6,7)
Molluscum contagiosum	2 (3,3)	0
Nasopharyngite	6 (10,0)	2 (6,7)
Herpès buccal	2 (3,3)	1 (3,3)
Paronychie	2 (3,3)	1 (3,3)
Pharyngite	2 (3,3)	0
Pneumonie	1 (1,7)	0
Rhinite	1 (1,7)	0
Scarlatine	1 (1,7)	0
Infection cutanée	2 (3,3)	0
Infection à staphylocoque	1 (1,7)	0
Infection à streptocoque	1 (1,7)	0

<b>Système organique</b>	<b>Humira N=60 n (%)</b>	<b>Placebo N=30 n (%)</b>
Amygdalite	10 (16,7)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (5,0)	1 (3,3)
Urétrite	0	1 (3,3)
Infection des voies urinaires	6 (10,0)	2 (6,7)
Varicelle	1 (1,7)	0
Infection virale	8 (13,3)	1 (3,3)
<b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b>	1 (1,7)	0
Contusion	1 (1,7)	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>	6 (10,0)	1 (3,3)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	3 (5,0)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	2 (3,3)	0
Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	1 (1,7)	0
Résultat anormal au test de la fonction hépatique	1 (1,7)	0
Réduction du nombre de neutrophiles	0	1 (3,3)
Vitesse de sédimentation globulaire anormale	1 (1,7)	0
Résultat positif au test de dépistage des rubulavirus	1 (1,7)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	3 (5,0)	0
Diminution de l'appétit	2 (3,3)	0
Déshydratation	1 (1,7)	0
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>	5 (8,3)	1 (3,3)
Arthralgie	3 (5,0)	1 (3,3)
Arthrite	1 (1,7)	0
Raideur articulaire	1 (1,7)	0
Douleur aux extrémités	1 (1,7)	0
<b>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)</b>	4 (6,7)	0
Papillome cutané	4 (6,7)	0



<b>Système organique</b>	<b>Humira N=60 n (%)</b>	<b>Placebo N=30 n (%)</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>	5 (8,3)	1 (3,3)
Céphalées	5 (8,3)	1 (3,3)
<b>Troubles du système reproducteur et affections mammaires</b>	1 (1,7)	0
Prurit génital	1 (1,7)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	12 (20,0)	2 (6,7)
Toux	9 (15,0)	2 (6,7)
Inconfort nasal	2 (3,3)	0
Douleur oropharyngée	8 (13,3)	0
Toux productive	1 (1,7)	0
Ronflement	1 (1,7)	0
Hypertrophie amygdalienne	1 (1,7)	0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	3 (5,0)	2 (6,7)
Dermatite	0	1 (3,3)
Érythème	1 (1,7)	0
Ongle incarné	1 (1,7)	0
Éruptions cutanées	1 (1,7)	1 (3,3)

Dans le cadre de l'étude SYCAMORE, Humira a été étudié chez 90 enfants (répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir Humira ou un placebo) atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive. Dans l'ensemble, des effets secondaires graves ont été observés chez 22 % des patients traités par Humira en association avec le MTX, dont les suivants : varicelle, infection à streptocoque, infection virale, diarrhée, syncope, scarlatine, cellulite, morsures ou piqûres infectées, infection des voies respiratoires inférieures, cataracte, examen des testicules, prophylaxie antivirale, intoxication alimentaire et hypertrophie amygdalienne. Des infections graves ont été observées chez 13 % des patients recevant Humira. Les effets secondaires graves ont été plus fréquents chez les enfants âgés de 4 ans et moins.

## 8.2.2 Effets secondaires du médicament durant les études cliniques – Adultes

### Polyarthrite rhumatoïde

#### **Description des sources de données**

Les données citées ci-dessous proviennent de l'administration d'Humira chez 3046 patients, dont plus de 2000 ont reçu ce produit pendant 6 mois et plus de 1500 pendant plus de un an (études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013). On a étudié Humira dans le cadre d'études comportant une comparaison avec un placebo et d'études de suivi de longue durée pouvant atteindre 60 mois dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, dont le traitement antérieur par un ARMM avait échoué. L'âge moyen des participants était de 54 ans, 77 % des patients étaient des femmes, 91 % des patients étaient de race blanche (études DE009, DE011, DE019, DE031). Une autre étude (l'étude DE013) a été menée chez les patients dont la polyarthrite rhumatoïde avait été diagnostiquée récemment et qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate. La plupart des patients ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

### **Fréquence relative des effets secondaires du médicament**

Le **Tableau 6** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des patients qui ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, et pour toutes les doses d'Humira étudiées, en comparaison avec le placebo ou le méthotrexate (étude DE013). La fréquence des effets secondaires était comparable, qu'Humira ait été administré toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Pendant l'étude DE019, les types et la fréquence des effets secondaires observés au cours de la phase de prolongation ouverte d'une durée de 10 ans étaient similaires à ceux observés au cours de la phase à double insu d'une durée de 1 an.

**Tableau 6. Nombre et pourcentage de patients ( $\geq 1$  %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative des études sur la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019, DE031, DE013)**

Système organique	Humira 40 mg s.c., q 2 sem., N = 1247 n (%)	Humira (toutes les doses étudiées) N = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	80 (6,4)	112 (5,8)	12 (1,7)	33 (12,8)
Diarrhée	47 (3,8)	60 (3,1)	17 (2,5)	18 (7,0)
Douleurs abdominales	22 (1,8)	29 (1,5)	5 (0,7)	3 (1,2)
Douleurs abdominales hautes	20 (1,6)	25 (1,3)	0 (0,0)	13 (5,1)
Ulcères buccaux	17 (1,4)	24 (1,2)	5 (0,7)	12 (4,7)
Dyspepsie	14 (1,1)	21 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Vomissements	16 (1,3)	20 (1,0)	5 (0,7)	6 (2,3)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>				
Irritation au point d'injection	74 (5,9)	122 (6,3)	61 (8,8)	3 (1,2)

<b>Système organique</b>	<b>Humira 40 mg s.c., q 2 sem., N = 1247 n (%)</b>	<b>Humira (toutes les doses étudiées) N = 1922 n (%)</b>	<b>Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)</b>	<b>MTX (étude DE013) N = 257 n (%)</b>
Réaction au point d'injection	49 (3,9)	67 (3,5)	3 (0,4)	2 (0,8)
Douleur au point d'injection	36 (2,9)	63 (3,3)	24 (3,5)	6 (2,3)
Érythème au point d'injection	36 (2,9)	60 (3,1)	2 (0,3)	1 (0,4)
Fatigue	37 (3,0)	58 (3,0)	7 (1,0)	9 (3,5)
Éruption cutanée au point d'injection	17 (1,4)	22 (1,1)	2 (0,3)	0 (0,0)
Symptômes pseudogrippaux	15 (1,2)	21 (1,1)	2 (0,3)	8 (3,1)
Pyrexie	13 (1,0)	20 (1,0)	1 (0,1)	6 (2,3)
<b>Infections et infestations</b>				
Nasopharyngite	61 (4,9)	95 (4,9)	10 (1,5)	28 (10,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	72 (5,8)	93 (4,8)	15 (2,2)	17 (6,6)
Sinusite	46 (3,7)	55 (2,9)	17 (2,5)	4 (1,6)
Herpès simplex	33 (2,6)	48 (2,5)	6 (0,9)	5 (1,9)
Infection des voies urinaires	31 (2,5)	44 (2,3)	6 (0,9)	7 (2,7)
Bronchite	19 (1,5)	29 (1,5)	8 (1,2)	9 (3,5)
Zona	17 (1,4)	23 (1,2)	8 (1,2)	2 (0,8)
Grippe	16 (1,3)	21 (1,1)	7 (1,0)	5 (1,9)
Pneumonie	17 (1,4)	21 (1,1)	3 (0,4)	1 (0,4)
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Réduction du nombre de lymphocytes	11 (0,9)	38 (2,0)	11 (1,6)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'ALT (SGPT)	27 (2,2)	33 (1,7)	4 (0,6)	9 (3,5)
Anomalies de la fonction hépatique	19 (1,5)	22 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>				
Polyarthrite rhumatoïde	11 (0,9)	28 (1,5)	7 (1,0)	2 (0,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	75 (6,0)	124 (6,5)	14 (2,0)	14 (5,4)
Étourdissements	23 (1,8)	32 (1,7)	6 (0,9)	3 (1,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Douleurs pharyngolaryngées	33 (2,6)	44 (2,3)	9 (1,3)	7 (2,7)

Système organique	Humira 40 mg s.c., q 2 sem., N = 1247 n (%)	Humira (toutes les doses étudiées) N = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
Toux	31 (2,5)	42 (2,2)	4 (0,6)	9 (3,5)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruptions cutanées	44 (3,5)	66 (3,4)	9 (1,3)	8 (3,1)
Prurit	28 (2,2)	43 (2,2)	4 (0,6)	5 (1,9)
Alopécie	22 (1,8)	28 (1,5)	2 (0,3)	6 (2,3)
Éruptions cutanées prurigineuses	14 (1,1)	22 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,2)

Définitions : s.c. = sous-cutanée; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

### Rhumatisme psoriasique

Le **Tableau 7** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines dans le cadre des études comparatives avec placebo et ouvertes.

**Tableau 7. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant les phases comparatives avec placebo et ouverte des études sur le rhumatisme psoriasique (études M02-518, M02-570 et M02-537)**

Système organique	Études à double insu		Étude ouverte
	Placebo N = 211 n (%)	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem., N = 202 n (%)	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem., N = 382 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausées	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (0,8)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>			
Réaction au point d'injection	5 (2,4)	11 (5,4)	21 (5,5)
Douleur au point d'injection	8 (3,8)	8 (4,0)	2 (0,5)
Érythème au point d'injection	0 (0,0)	4 (2,0)	2 (0,5)
Sensation de brûlure au point d'injection	4 (1,9)	4 (2,0)	4 (1,0)
Fatigue	5 (2,4)	0 (0,0)	4 (1,0)
<b>Infections et infestations</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (3,3)	8 (4,0)	17 (4,5)

Herpès simplex	3 (1,4)	6 (3,0)	7 (1,8)
Infection fongique de la peau non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	-
Pharyngite	1 (0,5)	2 (1,0)	4 (1,0)
Sinusite	4 (1,9)	2 (1,0)	12 (3,1)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	2 (1,0)	6 (1,6)
Bronchite	1 (0,5)	1 (0,5)	5 (1,3)
Nasopharyngite	2 (0,9)	1 (0,5)	8 (2,1)
Grippe	2 (0,9)	0 (0,0)	5 (1,3)
<b>Épreuves de laboratoire</b>			
Anomalies de la fonction hépatique	1 (0,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	5 (2,4)	5 (2,5)	5 (1,3)
Paresthésie	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (0,5)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Rhinite non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	3 (0,8)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Érythème	0 (0,0)	3 (1,5)	-

Définitions: s.c. = sous-cutanée; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

### Spondylarthrite ankylosante

L'emploi d'Humira a été évalué dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo menées chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines s'est révélé semblable à celui des patients qui ont reçu le médicament dans le cadre des études cliniques sur Humira dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019 et DE031). Le **Tableau 8** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

**Tableau 8. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative des études sur la spondylarthrite ankylosante (études M03-607 et M03-606)**

Système organique	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 246 n (%)	Placebo N = 151 n (%)
-------------------	---	-----------------------------

#### Troubles généraux et atteintes au point d'injection

Fatigue	5 (2,0)	3 (2,0)
Érythème au point d'injection	5 (2,0)	1 (0,7)
Irritation au point d'injection	4 (1,6)	2 (1,3)
Douleur au point d'injection	6 (2,4)	3 (2,0)
Réaction au point d'injection	8 (3,3)	1 (0,7)
<b>Infections et infestations</b>		
Nasopharyngite	8 (3,3)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (2,0)	2 (1,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (1,2)	3 (2,0)
Céphalées	11 (4,5)	4 (2,6)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Eczéma	3 (1,2)	1 (0,7)
Prurit	4 (1,6)	1 (0,7)
Prurit généralisé	3 (1,2)	0 (0,0)
Éruptions cutanées	4 (1,6)	1 (0,7)
Urticaire	3 (1,2)	0 (0,0)
Définitions : s.c. = sous-cutanée; q 2 sem. = toutes les 2 semaines		

## Maladie de Crohn

L'emploi d'HUMIRA a été évalué chez plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn, dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu HUMIRA s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris le profil d'innocuité des patients de l'étude M05-769 comparative avec placebo. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé dans le cadre des études ouvertes à long terme où HUMIRA a été administré pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. Le profil d'innocuité d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas changé.

Le **Tableau 9** et le **Tableau 10** résument respectivement les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des patients atteints de la maladie de Crohn et traités par HUMIRA dans le cadre d'études sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien par HUMIRA.

**Tableau 9. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études M02-403 et M04-691)**

Système organique	HUMIRA 160/80 mg	HUMIRA 80/40 mg	Placebo N = 240
-------------------	---------------------	--------------------	--------------------

	<b>N = 235</b> <b>n (%)</b>	<b>N = 75</b> <b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Troubles oculaires</b>			
Pigmentation de la cornée	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la vue	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Douleurs abdominales	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)
Douleurs abdominales basses	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Changement de la fréquence des selles	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Chéilite	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Constipation	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Maladie de Crohn	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Flatulences	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausées	6 (2,6)	0 (0,0)	4 (1,7)
Vomissements	1 (0,4)	1 (1,3)	3 (1,3)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>			
Asthénie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Frissons	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (0,4)
Fatigue	2 (0,9)	1 (1,3)	10 (4,2)
Symptômes pseudogrippaux	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (0,8)
Ecchymose au point d'injection	5 (2,1)	1 (1,3)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	19 (8,1)	8 (10,7)	14 (5,8)
Douleur au point d'injection	6 (2,6)	4 (5,3)	9 (3,8)
Prurit au point d'injection	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Réaction au point d'injection	11 (4,7)	5 (6,7)	6 (2,5)
Douleur	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Pyrexie	3 (1,3)	3 (1,3)	3 (1,3)
<b>Infections et infestations</b>			
Infection à staphylocoque	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Épreuves de laboratoire</b>			
Anticorps anti-ADN double brin	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de globules blancs	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			

Hypokaliémie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	3 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,8)
Dorsalgies	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Douleurs dans les extrémités	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Céphalées	8 (3,4)	2 (2,7)	7 (2,9)
Syndrome des jambes sans repos	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles du système reproducteur et affections mammaires</b>			
Prurit génital chez la femme	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Eczéma	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Érythème	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (0,4)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Onychorrhexis	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Prurit	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,7)
Éruptions cutanées	2 (0,9)	2 (2,7)	1 (0,4)
Éruptions cutanées maculopapuleuses	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Éruptions cutanées prurigineuses	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)

**Tableau 10. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'entretien à l'insu dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études M02-404 et M02-433)**

<b>Système organique</b>	<b>HUMIRA s.c., 40 mg q 2 sem. et 40 mg q 1 sem. N = 554 n (%)</b>	<b>Placebo N = 279 n (%)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleurs abdominales	7 (1,3)	4 (1,4)
Maladie de Crohn	9 (1,6)	9 (3,2)
Diarrhée	7 (1,3)	1 (0,4)
Nausées	9 (1,6)	5 (1,8)



**Troubles généraux et atteintes au point d'injection**

Fatigue	10 (1,8)	1 (0,4)
Ecchymose au point d'injection	6 (1,1)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	10 (1,8)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	18 (3,2)	2 (0,7)
Douleur au point d'injection	8 (1,4)	2 (0,7)
Réaction au point d'injection	26 (4,7)	1 (0,4)
Pyrexie	7 (1,3)	5 (1,8)

**Infections et infestations**

Herpès simplex	6 (1,1)	4 (1,4)
Nasopharyngite	8 (1,4)	2 (0,7)
Rhinite	7 (1,3)	1 (0,4)

**Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif**

Arthralgie	9 (1,6)	2 (0,7)
------------	---------	---------

**Troubles du système nerveux**

Céphalées	19 (3,4)	6 (2,2)
-----------	----------	---------

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Éruptions cutanées	11 (2,0)	5 (1,8)
--------------------	----------	---------

Définitions : s.c. = sous-cutanée; q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

**Colite ulcéreuse**

L'emploi d'HUMIRA a été évalué chez 1010 patients atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et de 1 étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité d'HUMIRA chez les patients atteints de colite ulcéreuse s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Le **Tableau 11** et le **Tableau 12** résument les effets secondaires du médicament signalés chez au moins 1 % des patients atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu HUMIRA durant les périodes de traitement d'induction et de traitement d'entretien, respectivement.

**Tableau 11. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction dans le cadre des études sur la colite ulcéreuse (études M06-826 et M06-827)**

Système organique	HUMIRA 160/80 mg N = 480 n (%)	HUMIRA 80/40 mg N = 130 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	17 (3,5)	7 (5,4)	27 (5,6)

Douleurs abdominales	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,4)
Colite ulcéreuse	7 (1,5)	2 (1,5)	8 (1,7)
Nausées	6 (1,3)	1 (0,8)	7 (1,4)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>	<b>44 (9,2)</b>	<b>8 (6,2)</b>	<b>34 (7,0)</b>
Fatigue	9 (1,9)	1 (0,8)	7 (1,4)
Symptômes pseudogrippaux	1 (0,2)	1 (0,8)	5 (1,0)
Érythème au point d'injection	8 (1,7)	1 (0,8)	2 (0,4)
Hématome au point d'injection	2 (0,4)	2 (1,5)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection	11 (2,3)	2 (1,5)	11 (2,3)
Prurit au point d'injection	6 (1,3)	1 (0,8)	1 (0,2)
Réaction au point d'injection	5 (1,0)	1 (0,8)	2 (0,4)
Pyrexie	3 (0,6)	1 (0,8)	7 (1,4)
<b>Infections et infestations</b>	<b>19 (4,0)</b>	<b>7 (5,4)</b>	<b>24 (5,0)</b>
Herpès simplex	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Nasopharyngite	5 (1,0)	1 (0,8)	4 (0,8)
Herpès buccal	2 (0,4)	2 (1,5)	2 (0,4)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>14 (2,9)</b>	<b>2 (1,5)</b>	<b>25 (5,2)</b>
Céphalées	7 (1,5)	2 (1,5)	20 (4,1)
<b>Troubles psychiatriques</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>2 (1,5)</b>	<b>4 (0,8)</b>
Anxiété	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>19 (4,0)</b>	<b>8 (6,2)</b>	<b>17 (3,5)</b>
Érythème	5 (1,0)	2 (1,5)	1 (0,2)
Éruptions cutanées	2 (0,4)	2 (3,1)	1 (0,2)

**Tableau 12. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction et le traitement d'entretien de la phase à double insu des études sur la colite ulcéreuse (études M06-826 et M06-827)**

Système organique	HUMIRA 160/80 mg N = 480 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>31 (6,5)</b>	<b>36 (7,5)</b>
Colite ulcéreuse	12 (2,5)	14 (2,9)
Nausées	9 (1,9)	9 (1,9)
<b>Troubles généraux et atteintes au</b>	<b>64 (13,3)</b>	<b>38 (7,9)</b>

<b>point d'injection</b>		
Fatigue	10 (2,1)	8 (1,7)
Symptômes pseudogrippaux	3 (0,6)	5 (1,0)
Érythème au point d'injection	15 (3,1)	3 (0,6)
Douleur au point d'injection	11 (2,3)	12 (2,5)
Prurit au point d'injection	9 (1,9)	2 (0,4)
Réaction au point d'injection	11 (2,3)	2 (0,4)
Enflure au point d'injection	5 (1,0)	0 (0,0)
Malaise	5 (1,0)	2 (0,4)
Œdème périphérique	5 (1,0)	1 (0,2)
Pyrexie	3 (0,6)	9 (1,9)
<b>Infections et infestations</b>	40 (8,3)	42 (8,7)
Grippe	0 (0,0)	5 (1,0)
Nasopharyngite	9 (1,9)	7 (1,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (1,0)	7 (1,4)
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>	12 (2,5)	12 (2,5)
Arthralgie	5 (1,0)	4 (0,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>	19 (4,0)	28 (5,8)
Céphalées	10 (2,1)	22 (4,6)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	38 (7,9)	29 (6,0)
Érythème	6 (1,3)	2 (0,4)
Prurit	5 (1,0)	5 (1,0)
Éruptions cutanées	7 (1,5)	5 (1,0)

Des effets secondaires graves ayant entraîné l'hospitalisation ont été signalés chez 18 % (67/379) des patients traités par HUMIRA, comparativement à 26 % (56/214) chez les patients recevant le placebo, après ajustement pour les années-patients à risque.

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets secondaires du médicament les plus fréquents ( $\geq 5$  %) chez les patients recevant HUMIRA à raison de 160/80 mg pendant le traitement d'induction étaient la colite ulcéreuse (n = 35, 7,3 %) et la nasopharyngite (n = 26, 5,4 %), et ceux chez les patients recevant HUMIRA pendant le traitement d'entretien étaient la colite ulcéreuse (n = 38, 16,2 %), la nasopharyngite (n = 26, 11,1 %), les douleurs abdominales (n = 17, 7,3 %) et l'arthralgie (n = 17, 7,3 %). On a observé 2 cas de leucopénie grave chez les 480 patients traités par HUMIRA, dont un était sérieux. Le patient présentant une leucopénie sérieuse, qui a été considérée comme étant secondaire à la prise de 6-MP, présentait

également une infection virale.

Durant les études cliniques comparatives à double insu, l'effet secondaire grave le plus fréquent signalé chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par HUMIRA, comparativement à ceux recevant le placebo, après ajustement pour l'exposition, était la thrombose veineuse profonde, qui a été observée chez 2 patients (4 %, 1,12 événement/100 années-patients).

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets secondaires graves signalés chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par HUMIRA, comparativement à ceux recevant le placebo, après ajustement pour l'exposition, étaient la thrombose veineuse profonde, qui a été observée chez 3 patients (0,6 %, 1,68 événement/100 années-patients), ainsi que la constipation, la leucopénie et la fatigue, qui ont été observées chez 2 patients (0,4 %, 1,12 événement/100 années-patients).

L'effet secondaire le plus souvent associé à l'interruption du traitement signalé chez plus de 1 patient durant le traitement d'induction et le traitement d'entretien était la colite ulcéreuse (n = 18 [3,8 %] et n = 8 [3,4 %], respectivement).

#### Hidradénite suppurée

L'emploi d'HUMIRA a été évalué chez 727 patients adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de 3 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte.

Le **Tableau 13** résume les effets secondaires du médicament signalés chez au moins 1 % des patients atteints d'hidradénite suppurée et traités par HUMIRA durant la phase comparative avec placebo de ces études.

**Tableau 13. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre des études comparatives sur l'hidradénite suppurée (études M10-467, M11-313 et M11-810)**

Système organique	HUMIRA 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	HUMIRA 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
<b>Troubles oculaires</b>			
Cataracte	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Conjonctivite	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vision trouble	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Douleurs abdominales	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)

<b>Système organique</b>	<b>HUMIRA 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)</b>	<b>HUMIRA 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)</b>	<b>Placebo N = 366 n (%)</b>
Diarrhée	1 (1,9)	8 (2,2)	3 (0,8)
Nausées	1 (1,9)	6 (1,6)	8 (2,2)
Vomissements	1 (1,9)	3 (0,8)	3 (0,8)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>			
Asthénie	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,4)
Frissons	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,3)
Fatigue	1 (1,9)	4 (1,1)	4 (1,1)
Érythème au point d'injection	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection	0 (0,0)	6 (1,6)	6 (1,6)
Prurit au point d'injection	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Réaction au point d'injection	1 (1,9)	3 (0,8)	1 (0,3)
Œdème	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pyrexie	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>Infections et infestations</b>			
Bronchite	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (1,4)
Cellulite	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)
Gastroentérite	1 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Infection à herpès simplex	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,3)
Infection localisée	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Nasopharyngite	3 (5,8)	11 (3,0)	9 (2,5)
Pneumonie	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (0,8)
Infection cutanée bactérienne	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abcès dentaire	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (5,8)	7 (1,9)	6 (1,6)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	3 (0,8)	4 (1,1)
Infection vaginale	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleurs dans les extrémités	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Troubles du système nerveux</b>			

Système organique	HUMIRA 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	HUMIRA 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
Étourdissements	1 (1,9)	6 (1,6)	1 (0,3)
Dysgueusie	1 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Céphalées	4 (7,7)	17 (4,6)	11 (3,0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Toux	0 (0,0)	4 (1,1)	2 (0,5)
Dyspnée	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumopathie interstitielle	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Congestion nasale	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur oropharyngée	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Éternuements	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Hidradénite	2 (3,8)	11 (3,0)	16 (4,4)
Prurit	2 (3,8)	2 (0,5)	1 (0,3)
Prurit généralisé	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

## Psoriasis

L'emploi d'HUMIRA a été évalué chez 1696 patients atteints de psoriasis dans le cadre d'études comparatives avec placebo et d'études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de psoriasis qui ont reçu HUMIRA s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité d'HUMIRA dans le cadre de l'étude ouverte à long terme concordent avec le profil d'innocuité d'HUMIRA observé dans d'autres études sur le psoriasis. Le **Tableau 14** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des patients atteints de psoriasis qui ont reçu une dose initiale d'HUMIRA de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo et au méthotrexate.

**Tableau 14. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur le psoriasis (études M03-656, M04-716 et M02-528)**

Système organique	HUMIRA 80 mg x 1, puis 40 mg q 2 sem. (s.c.) N = 966 n (%)	Placebo + MTX N = 613 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		

<b>Système organique</b>	<b>HUMIRA 80 mg x 1, puis 40 mg q 2 sem. (s.c.) N = 966 n (%)</b>	<b>Placebo + MTX N = 613 n (%)</b>
Nausées	10 (1,0)	11 (1,8)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>		
Réaction au point d'injection	29 (3,0)	9 (1,5)
Irritation au point d'injection	16 (1,7)	6 (1,0)
Douleur au point d'injection	14 (1,5)	9 (1,5)
Fatigue	10 (1,0)	5 (0,8)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (1,2)	3 (0,5)
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	10 (1,0)	3 (0,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	19 (2,0)	14 (2,3)
Définitions : s.c. = sous-cutanée; MTX = méthotrexate; q 2 sem. = toutes les 2 semaines		

### Uvéite

L'emploi d'HUMIRA a été évalué chez 500 patients adultes atteints d'uvéite, dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité d'HUMIRA chez ces patients adultes atteints d'uvéite concordait avec le profil d'innocuité connu d'HUMIRA. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité dans le cadre de l'étude ouverte à long terme concordent généralement avec le profil d'innocuité d'HUMIRA observé dans les études comparatives sur l'uvéite; le taux d'incidence des effets secondaires graves et sérieux (y compris des infections sérieuses) ajusté en fonction de l'exposition a été plus élevé chez les patients qui ont reçu en concomitance des corticostéroïdes à action générale et des immunosuppresseurs. Le **Tableau 15** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des patients adultes atteints d'uvéite qui ont reçu une dose initiale d'HUMIRA de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

**Tableau 15. Nombre et pourcentage de patients ( $\geq 1\%$ ) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur l'uvéite chez l'adulte (études M10-877 et M10-880)**

<b>Système organique</b>	<b>HUMIRA 80 mg x 1 fois, puis 40 mg s.c. q 2 sem. N = 250 n (%)</b>	<b>Placebo N = 250 n (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>	6 (2,4)	1 (0,4)
Palpitations	4 (1,6)	1 (0,4)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	2 (0,8)	4 (1,6)
Acouphène	1 (0,4)	3 (1,2)
<b>Troubles endocriniens</b>	5 (2,0)	4 (1,6)
Trouble cushingoïde	3 (1,2)	3 (1,2)
<b>Troubles oculaires</b>	20 (8,0)	20 (8,0)
Cataracte	3 (1,2)	4 (1,6)
Cataracte sous-capsulaire	3 (1,2)	1 (0,4)
Œdème maculaire cystoïde	3 (1,2)	1 (0,4)
Uvéite	3 (1,2)	6 (2,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	26 (10,4)	17 (6,8)
Gêne abdominale	3 (1,2)	1 (0,4)
Douleur abdominale haute	4 (1,6)	2 (0,8)
Sécheresse buccale	4 (1,6)	0
Dyspepsie	3 (1,2)	2 (0,8)
Nausées	5 (2,0)	7 (2,8)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>	50 (20,0)	38 (15,2)
Fatigue	13 (5,2)	11 (4,4)
Ecchymose au point d'injection	2 (0,8)	3 (1,2)
Érythème au point d'injection	4 (1,6)	1 (0,4)
Douleur au point d'injection	10 (4,0)	12 (4,8)
Éruption cutanée au point d'injection	6 (2,4)	1 (0,4)
Enflure au point d'injection	4 (1,6)	0
Malaise	2 (0,8)	4 (1,6)
Œdème périphérique	5 (2,0)	3 (1,2)
Enflure périphérique	3 (1,2)	0



<b>Système organique</b>	<b>HUMIRA 80 mg x 1 fois, puis 40 mg s.c. q 2 sem. N = 250 n (%)</b>	<b>Placebo N = 250 n (%)</b>
Pyrexie	4 (1,6)	2 (0,8)
<b>Infections et infestations</b>	51 (20,4)	29 (11,6)
Bronchite	4 (1,6)	3 (1,2)
Grippe	1 (0,4)	3 (1,2)
Nasopharyngite	14 (5,6)	7 (2,8)
Éruption cutanée pustuleuse	4 (1,6)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (2,8)	3 (1,2)
Infection des voies urinaires	7 (2,8)	5 (2,0)
<b>Épreuves de laboratoire</b>	32 (12,8)	18 (7,2)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	8 (3,2)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	7 (2,8)	0
Augmentation du taux de créatinine sérique	3 (1,2)	2 (0,8)
Augmentation de la tension artérielle	4 (1,6)	0
Augmentation de la pression intra-oculaire	5 (2,0)	3 (1,2)
Augmentation du poids	5 (2,0)	2 (0,8)
Augmentation du nombre de globules blancs	3 (1,2)	1 (0,4)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	12 (4,8)	8 (3,2)
Diabète sucré	0	4 (1,6)
Augmentation de l'appétit	1 (0,4)	4 (1,6)
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>	39 (15,6)	30 (12,0)
Arthralgie	14 (5,6)	12 (4,8)
Dorsalgie	3 (1,2)	1 (0,4)
Enflure des articulations	2 (0,8)	3 (1,2)
Spasmes musculaires	5 (2,0)	2 (0,8)
Raideur musculosquelettique	3 (1,2)	2 (0,8)
Myalgie	4 (1,6)	3 (1,2)
Douleur aux extrémités	8 (3,2)	1 (0,4)

<b>Système organique</b>	<b>HUMIRA 80 mg x 1 fois, puis 40 mg s.c. q 2 sem. N = 250 n (%)</b>	<b>Placebo N = 250 n (%)</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>	29 (11,6)	16 (6,4)
Étourdissements	2 (0,8)	4 (1,6)
Céphalées	12 (4,8)	12 (4,8)
Paresthésie	7 (2,8)	1 (0,4)
Tremblements	4 (1,6)	1 (0,4)
<b>Troubles psychiatriques</b>	24 (9,6)	10 (4,0)
Anxiété	4 (1,6)	0
Insomnie	13 (5,2)	7 (2,8)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	18 (7,2)	8 (3,2)
Toux	5 (2,0)	3 (1,2)
Dyspnée	2 (0,8)	3 (1,2)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	40 (16,0)	36 (14,4)
Acné	5 (2,0)	7 (2,8)
Alopécie	3 (1,2)	6 (2,4)
Dermatite allergique	3 (1,2)	2 (0,8)
Eczéma	3 (1,2)	1 (0,4)
Érythème	4 (1,6)	3 (1,2)
Hyperhidrose	6 (2,4)	3 (1,2)
Prurit	5 (2,0)	1 (0,4)
Éruption cutanée	3 (1,2)	4 (1,6)
<b>Troubles vasculaires</b>	12 (4,8)	10 (4,0)
Bouffées de chaleur	4 (1,6)	2 (0,8)
Hypertension	4 (1,6)	3 (1,2)

Définition(s) : s.c. = sous-cutané; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets secondaires du médicament les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) chez les patients adultes recevant HUMIRA étaient les suivants : nasopharyngite (n = 44, 17,6 %), arthralgie (n = 38, 15,2 %), céphalées (n = 30, 12,0 %), fatigue (n = 26, 10,4 %), infection des voies urinaires (n = 21, 8,4 %), uvéite (n = 20, 8,0 %), dorsalgies (n = 19, 7,6 %), insomnie (n = 18, 7,2 %), toux (n = 18, 7,2 %), douleurs oculaires (n = 18, 7,2 %) et infection des voies respiratoires supérieures (n = 15, 6,0 %).

Durant les études cliniques comparatives à double insu, l'effet secondaire sérieux le plus fréquent signalé chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par HUMIRA, comparativement à ceux recevant le placebo, était la pneumonie (n = 2 patients). Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéïte comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, l'effet secondaire sérieux le plus fréquemment signalé était la cataracte (n = 7 patients).

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets secondaires graves signalés chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par HUMIRA, comparativement à ceux recevant le placebo, étaient la diarrhée (n = 2 patients) et la pneumonie (n = 2 patients). Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéïte comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, les effets secondaires graves le plus fréquemment signalés étaient l'hypertension (n = 5 patients), la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la réduction de l'acuité visuelle et la perte de vision grave (n = 4 patients dans chaque cas).

### **Autres effets secondaires fréquents du médicament durant les études cliniques**

Les autres effets secondaires fréquents (incidence  $\geq 1$  %) du médicament observés durant les études cliniques pour les différentes indications étaient notamment :

Troubles oculaires : conjonctivite, déficience visuelle;  
Troubles rénaux et urinaires : hématurie, insuffisance rénale

### 8.3 Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques

Voici les effets secondaires graves peu fréquents, observés chez moins de 1 % des participants aux études cliniques DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 sur la polyarthrite rhumatoïde, à l'étude clinique DE038 sur l'arthrite juvénile idiopathique, aux études cliniques M02-518 et M02-570 sur le rhumatisme psoriasique, aux études cliniques M03-607 et M03-606 sur la spondylarthrite ankylosante, aux études M02-404 et M02-433 sur le traitement d'entretien de la maladie de Crohn, aux études cliniques M06-826 et M06-827 sur la colite ulcéreuse, aux études cliniques M10-467, M11-313 et M11-810 sur l'hydradénite suppurée, aux études cliniques M03-656, M04-716 et M02-528 sur le psoriasis, et aux études cliniques M10-877 et M10-880 sur l'uvéïte chez l'adulte, qui ont reçu HUMIRA :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : granulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, neutropénie, pancytopénie;  
Troubles cardiaques : arythmie supraventriculaire, arrêt cardiaque, douleurs thoraciques, palpitations;  
Troubles oculaires : blépharite, diplopie, enflure des yeux;  
Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, fistule anale, maladie de Crohn, selles fréquentes, hématochézie,

	hémorragie hémorroïdale, pancréatite, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle;
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	mort, douleurs thoraciques non cardiaques, pyrexie;
Troubles hépatobiliaires :	nécrose hépatique;
Troubles du système immunitaire :	hypersensibilité;
Infections et infestations :	abcès, abcès sur un membre, arthrite bactérienne, bronchite, bronchopneumonie, cellulite, cystite, infection liée au dispositif d'administration, diverticulite, érysipèle, état septique à <i>Escherichia</i> , gastroentérite, herpès génital, infection herpétique, zona, histoplasmosse, ulcère cutané infecté, infection, pneumonie lobaire, infection des voies respiratoires inférieures, méningite virale, infection à une bactérie du complexe <i>Mycobacterium avium</i> , fasciite nécrosante, abcès périanal, pharyngite, pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, état septique, choc septique, sinusite, tuberculose, infection des voies urinaires, urosepsie, infection virale, infection de plaies;
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales :	complication de plaie postopératoire;
Épreuves de laboratoire :	anticorps anti-ADN double brin, augmentation du taux des enzymes hépatiques;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hyperglycémie*;
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	arthrite, arthropathie, douleurs au dos, faiblesse musculaire, douleurs thoraciques musculosquelettiques, ostéite, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé;
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :	carcinome basocellulaire, Lymphome B, cancer du sein, mélanome malin in situ, métastases au foie, cancer de l'ovaire, carcinome malpighien, séminome testiculaire (pur);
Troubles du système nerveux :	clonus, hyperréflexivité, hydrocéphalie, encéphalopathie hypertensive, tremblement intentionnel, sclérose en plaques, paresthésie, tremblements, neuropathie;

Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux :	avortement spontané;
Troubles psychiatriques :	état confusionnel;
Troubles rénaux et urinaires :	nycturie;
Troubles du système reproducteur et troubles mammaires :	dysplasie du col de l'utérus, hyperplasie de l'endomètre;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	bronchospasme, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, pneumonite, insuffisance respiratoire;
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	psoriasis, psoriasis pustuleux, éruptions cutanées;
Troubles chirurgicaux et médicaux :	arthrodèse;
Troubles vasculaires :	collapsus circulatoire, vascularite rhumatoïde.

\* Les cas d'hyperglycémie observés dans le cadre des études cliniques étaient sans gravité.

#### 8.4 Anomalies de la valeur des paramètres sanguins, de la biochimie du sang et autres données quantitatives

On ne connaît aucun test de laboratoire qui puisse aider à suivre la réponse du patient ou à reconnaître un éventuel effet secondaire.

#### Enfants

Dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), on a observé des élévations marquées des taux d'ALT et d'aspartate aminotransférase (AST) (dépassant de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), chez 10 des 171 patients (5,8 %) et 5 des 171 patients (2,9 %) recevant HUMIRA, respectivement. Des 171 patients, 42 (25 %) ont eu des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK), dont 10 (5,8 %) ont eu des élévations marquées des taux de CPK.

Les élévations des taux d'enzymes hépatiques étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'association HUMIRA + MTX que chez ceux recevant HUMIRA en monothérapie (ALT : 9,5 % vs 2,3 %; AST : 5,9 % vs 0 %).

Aucune élévation des taux d'ALT ou d'AST égale ou supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale n'est survenue au cours de l'étude ouverte sur HUMIRA chez des patients de 2 à 4 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude M10-444).

## Adultes

Au cours des études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019 et DE031), l'élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) était semblable chez les patients qui recevaient HUMIRA et ceux qui recevaient le placebo. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce (depuis moins de 3 ans) (étude DE013), l'élévation des taux d'ALT (SGPT) était plus fréquente chez les patients qui recevaient HUMIRA en concomitance avec le méthotrexate que chez ceux qui recevaient le méthotrexate seul ou HUMIRA seul.

Au cours des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique, l'élévation des taux d'ALT (SGPT) était plus fréquente chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours des études cliniques comparatives sur la maladie de Crohn chez l'adulte et sur la colite ulcéreuse, l'élévation des taux d'ALT (SGPT) était semblable chez les patients qui recevaient HUMIRA et ceux qui recevaient le placebo.

Pour toutes les maladies pour lesquelles HUMIRA est indiqué, les patients qui présentaient une élévation des taux d'ALT (SGPT) étaient asymptomatiques et, dans la plupart des cas, les élévations étaient transitoires et ont disparu avec la poursuite du traitement par HUMIRA.

### 8.5 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Troubles cardiaques :	infarctus du myocarde;
Troubles gastro-intestinaux :	diverticulite, perforation de l'intestin, pancréatite;
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	pyrexie;
Troubles hématologiques :	thrombocytopénie <sup>†</sup> ;
Troubles hépatobiliaires	insuffisance hépatique, hépatite, hépatite auto-immune;
Réactions d'hypersensibilité :	anaphylaxie <sup>†</sup> , œdème de Quincke (angio-œdème) et œdème angioneurotique;
Troubles du système immunitaire :	sarcoïdose;
Infections :	infections chez les enfants exposés in utero, légionellose, listériose, réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) <sup>†</sup> ;
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	syndrome pseudo-lupique <sup>†*</sup> ;
Néoplasie :	lymphome T hépatosplénique <sup>†</sup> , leucémie <sup>†</sup> , tumeur

	de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané);
Troubles du système nerveux :	accident vasculaire cérébral, troubles démyélinisants (par exemple, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique);
Réactions cutanées :	alopécie, vasculite cutanée, érythème polymorphe, réaction cutanée lichénoïde**, apparition ou aggravation d'un psoriasis (y compris d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire)*, syndrome de Stevens-Johnson;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle, dont la fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire;
Troubles vasculaires :	thrombose veineuse profonde, vasculite généralisée.

† Voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

\* Voir **8 EFFETS SECONDAIRES, 8.1 Aperçu des effets secondaires du médicament**.

\*\* Survenant chez des patients recevant un inhibiteur du TNF, dont HUMIRA

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

On a fait état de cas d'infections graves et d'états septiques, y compris de décès, liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à la polyarthrite rhumatoïde, pourrait prédisposer aux infections.

Des cas de tuberculose et d'infections envahissantes imputables à un champignon opportuniste ont été observés chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab.

### 9.2 Aperçu

D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab à partir de données provenant de plus de 1200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration simultanée de méthotrexate (MTX) et d'adalimumab a eu un effet intrinsèque sur la clairance apparente (Cl/F) de l'adalimumab (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.3 Interactions médicament-médicament**). Comme prévu, la clairance apparente de l'adalimumab tend à augmenter avec le poids corporel et en présence d'anticorps anti-adalimumab.

On a également cerné d'autres facteurs de moindre importance : on s'attend à ce que la clairance apparente du produit augmente chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde après l'administration de doses inférieures à la dose recommandée et en présence de taux élevés de facteur rhumatoïde ou de protéine C réactive (CRP). Il est peu probable que ces facteurs aient une portée clinique notable.

On a étudié l'emploi d'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient simultanément du MTX (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Polyarthrite rhumatoïde**). Les données obtenues n'incitent pas à penser qu'il faille adapter la posologie relative à l'adalimumab ou au MTX.

### 9.3 Interactions médicament-médicament

**Tableau 16. Interactions médicamenteuses confirmées ou potentielles**

Nom du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Abatacept	L'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF avec de l'abatacept a été associé à un risque accru d'infections, notamment d'infections graves, comparativement à l'emploi d'inhibiteurs du TNF utilisés seuls, et n'a montré aucun bienfait clinique supplémentaire. Par conséquent, l'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF avec de l'abatacept n'est pas recommandé.
Anakinra	L'emploi concomitant de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) avec un autre inhibiteur du TNF a été associé à un risque accru d'infections graves et de neutropénie, sans aucun bienfait supplémentaire comparativement à l'emploi de ces médicaments utilisés seuls. Par conséquent, l'emploi concomitant de l'anakinra avec d'autres inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab, peut également entraîner des toxicités semblables (voir <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF</b> ).
Substrats du cytochrome P450 (CYP450)	Il peut y avoir inhibition de l'expression des enzymes du CYP450 par une augmentation des taux de cytokines (p. ex., TNF alpha, IL-6) dans le cours d'une inflammation chronique. Il est possible qu'une molécule ayant un effet antagoniste sur les cytokines, comme l'adalimumab, influe sur l'expression des enzymes du CYP450. Par conséquent, lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement par adalimumab chez des patients recevant des substrats du CYP450 ayant un faible indice thérapeutique, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex., warfarine) ou les concentrations du médicament (p. ex., cyclosporine ou théophylline) et d'ajuster au besoin la dose du médicament en question.
Méthotrexate (MTX)	Après l'administration d'adalimumab à 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient un traitement stable par le méthotrexate (MTX), on n'a observé aucune altération statistiquement significative de la courbe des concentrations plasmatiques de MTX. En revanche, la prise de doses uniques et multiples de MTX s'est traduite par une réduction respective de 29 et 44 % de la clairance apparente de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir <b>14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE</b> ).



	DE RÉFÉRENCE).
Autres	<p>Les interactions entre l'adalimumab et d'autres médicaments que le MTX n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études de pharmacocinétique systématiques. On n'a observé aucun signe laissant croire à un danger lors des études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde où l'on a administré l'adalimumab en concomitance avec des ARMM courants (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et les sels d'or par voie parentérale), des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des analgésiques.</p> <p>Il n'existe aucune donnée sur d'autres ARMM, et les patients ayant déjà été traités par des alkylants (comme le cyclophosphamide) ont été exclus des études.</p>
<p>Définitions : ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; MTX= méthotrexate; TNF = facteur de nécrose tumorale</p>	

#### 9.4 Interactions médicament-aliment

Simlandi s'administre par injection sous-cutanée. L'étude des interactions avec les aliments est donc sans objet.

#### 9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre l'adalimumab et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

#### 9.6 Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

On ne connaît aucun test de laboratoire qui puisse aider à suivre la réponse du patient ou à reconnaître un éventuel effet secondaire.

#### 9.7 Effets du médicament sur le mode de vie

Il se peut que Simlandi réduise un peu la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie. L'administration de Simlandi peut entraîner des étourdissements (notamment, vertiges, troubles de la vue et fatigue).

## 10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF alpha et l'empêche d'interagir avec les récepteurs p55 et p75 du TNF ancrés à la surface des cellules. Mis en présence du complément in vitro, l'adalimumab provoque également la lyse des cellules qui expriment le TNF à leur surface. L'adalimumab ne se lie pas à la lymphotoxine (TNF bêta) et ne la désactive pas non plus. Le TNF est une cytokine naturelle qui participe aux réactions inflammatoires et immunitaires normales. On trouve des taux anormalement élevés de TNF dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante; cette élévation joue un rôle important dans le dérèglement du processus inflammatoire et la destruction des articulations caractéristiques de ces maladies.

On trouve également chez les patients atteints de psoriasis en plaques des taux élevés de TNF qui contribuent à la réponse inflammatoire, à la prolifération et à la maturation réduite des kératinocytes ainsi qu'à la survenue des lésions vasculaires caractéristiques de la maladie. Le taux de TNF est également anormalement élevé dans les lésions causées par l'hidradénite suppurée.

L'adalimumab module en outre les réponses biologiques déclenchées ou régulées par le TNF, dont les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1; la concentration nécessaire pour obtenir l'inhibition à 50 % [CI<sub>50</sub>] est de 1 à 2 x 10<sup>-10</sup> M).

## 10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration d'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une baisse rapide des taux de départ des réactifs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C réactive et vitesse de sédimentation globulaire) et des cytokines plasmatiques (IL-6). Une diminution rapide des taux de protéine C réactive a aussi été observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse ou d'hidradénite suppurée. Le taux plasmatique des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) en cause dans le remodelage tissulaire responsable de la destruction du cartilage avait également baissé après l'administration d'adalimumab.

La relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité mesurée au moyen des critères de réponse (ACR 20) de l'American College of Rheumatology semble obéir à l'équation de l'effet maximum (E<sub>max</sub>) de Hill, comme on peut le voir à la **Figure 1**.

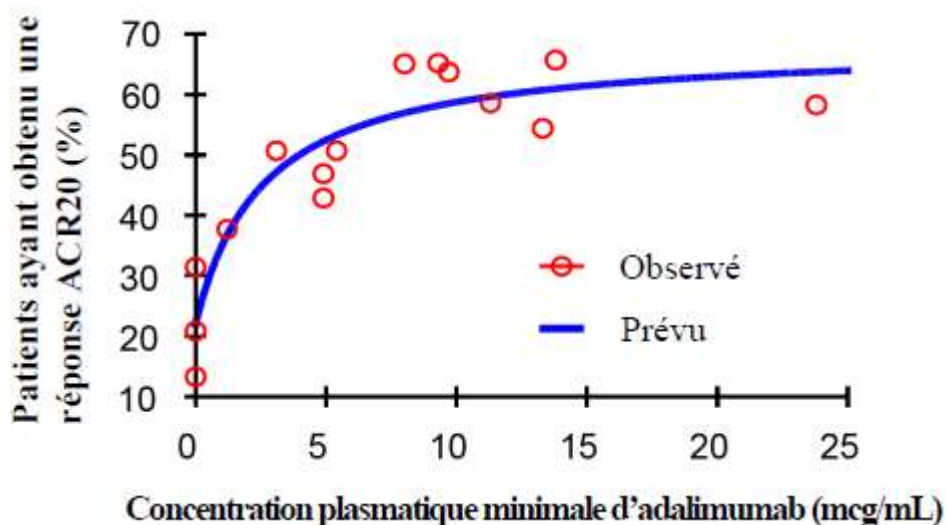


Figure 1. Relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité, mesurée suivant les critères de réponse ACR 20 de l'American College of Rheumatology.

L'évaluation de la concentration nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal ( $CE_{50}$ ), qui se situe entre 0,8 et 1,4 mcg/ml, a été réalisée par modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique du nombre d'articulations enflées, du nombre d'articulations sensibles et de la réponse ACR 20 chez les participants aux études de phase II et III.

### 11.3 Pharmacocinétique

#### Enfants

À la suite de l'administration de 24 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à un maximum de 40 mg) d'Humira par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à des enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées entre les semaines 20 et 48) étaient de 5,5 ± 5,6 mcg/ml (102 % du coefficient de variation) chez les patients recevant Humira en monothérapie et de 10,9 ± 5,2 mcg/ml (47,7 % du coefficient de variation) chez ceux recevant HUMIRA en association avec le MTX. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg qui recevaient 24 mg/m<sup>2</sup> d'Humira, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre étaient de 6,0 ± 6,1 mcg/ml (101 % du coefficient de variation) chez les patients recevant HUMIRA en monothérapie et de 7,9 ± 5,6 mcg/ml (71,2 % du coefficient de variation) chez ceux recevant HUMIRA en association avec le MTX.

Chez des enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et (ou) qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance à un traitement classique, la concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab ± É.-T. mesurée à la semaine 4 a été de 15,7 ± 6,64 mcg/ml après l'administration de 160 mg d'Humira à la semaine 0 et de 80 mg d'Humira à la semaine 2.

Les concentrations minimales moyennes d'adalimumab  $\pm$  É.-T. mesurées à la semaine 4 ont été de  $17,2 \pm 6,67$  mcg/ml ( $n = 45$ ) chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'infliximab et de  $14,4 \pm 6,40$  mcg/ml ( $n = 51$ ) chez ceux qui avaient déjà reçu de l'infliximab.

Chez les patients qui ont continué de recevoir le traitement en double insu après répartition aléatoire, les concentrations minimales moyennes d'adalimumab  $\pm$  E.T. à la semaine 52 ont été de  $9,43 \pm 4,98$  mcg/ml après l'administration de 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines et de  $3,59 \pm 2,91$  mcg/ml après l'administration de 20 mg d'Humira toutes les 2 semaines. Chez les patients qui ont continué de recevoir le traitement en double insu après répartition aléatoire et qui n'avaient jamais reçu d'infliximab, les concentrations minimales moyennes d'adalimumab  $\pm$  É.-T. à la semaine 52 ont été de  $12,0 \pm 3,89$  mcg/ml ( $n = 11$ ) et de  $3,06 \pm 2,02$  mcg/ml ( $n = 10$ ) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement. Chez les patients qui ont continué de recevoir le traitement en double insu après répartition aléatoire et qui avaient déjà reçu de l'infliximab, les concentrations minimales moyennes d'adalimumab  $\pm$  É.-T. à la semaine 52 ont été de  $6,85 \pm 4,72$  mcg/ml ( $n = 11$ ) et de  $4,27 \pm 2,82$  mcg/ml ( $n = 8$ ) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement.

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée a été prédite par modélisation et simulation pharmacocinétiques de population basées sur les données pharmacocinétiques observées dans d'autres indications chez les enfants (psoriasis, arthrite juvénile idiopathique, et arthrite avec enthésite). Les concentrations sériques d'adalimumab chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée qui suivent le schéma posologique recommandé devraient être similaires à celles observées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (concentration minimale à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 mcg/ml).

L'exposition à l'adalimumab chez l'enfant atteint d'uvéite a été estimée à partir des données pharmacocinétiques obtenues chez des enfants traités pour d'autres indications ( $N = 524$ ) (psoriasis chez l'enfant [patients âgés de 5 à 18 ans,  $n = 109$ ], arthrite juvénile idiopathique [patients âgés de 2 à 17 ans,  $n = 181$ ], et arthrite liée à l'enthésite [patients âgés de 6 à 18 ans,  $n = 45$ ]) en utilisant des méthodes de modélisation et de simulation pharmacocinétiques. Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible quant à l'utilisation d'une dose de départ chez l'enfant de moins de 6 ans. Selon les données d'exposition estimées, une dose de départ administrée sans méthotrexate pourrait entraîner une augmentation initiale de l'exposition générale.

## **Adultes**

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré en dose unique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a été établi grâce à plusieurs études comportant l'injection intraveineuse de doses allant de 0,25 à 10,0 mg/kg. Le volume de distribution ( $V_d$ ) variait entre 4,7 et 6,0 L. La clairance générale de l'adalimumab est d'environ 12 ml/h. La demi-vie terminale moyenne est d'environ 2 semaines et varie entre 10 et 20 jours suivant les études. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab administré respectivement sans MTX et avec du MTX à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'établit à environ 5 mcg/ml et entre 8 et 9 mcg/ml. Les concentrations plasmatiques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre augmentent de manière à peu près proportionnelle à la dose après l'injection sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg du produit toutes les 2 semaines ou toutes les semaines. Pendant les études de longue durée où le produit a été administré pendant plus de 2 ans, on n'a observé aucun signe d'altération de la clairance avec le temps.

D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance apparente de l'adalimumab tend à augmenter en présence d'anticorps anti-adalimumab.

Chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, la concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre était de 8,5 à 12 mcg/ml chez ceux qui prenaient également du méthotrexate et de 6 à 10 mcg/ml chez ceux qui n'en prenaient pas.

Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, l'administration d'une dose de départ de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivis de 80 mg d'HUMIRA à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab d'environ 12 mcg/ml aux semaines 2 et 4. Une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre d'environ 7 mcg/ml a été observée aux semaines 24 et 56 chez des patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu un traitement d'entretien par Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une analyse démographique de pharmacocinétique de l'adalimumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn a révélé que la clairance apparente de l'adalimumab était moins élevée chez cette population de patients que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Chez des patients atteints de colite ulcéreuse, l'administration d'une dose de départ de 160 mg d'HUMIRA à la semaine 0 suivis de 80 mg d'Humira à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale d'adalimumab de  $11,8 \pm 4,0$  mcg/ml à la semaine 2 ( $n = 167$ ) et de  $12,3 \pm 5,4$  mcg/ml à la semaine 4 ( $n = 160$ ). À la semaine 52, une concentration plasmatique minimale de  $8,0 \pm 6,1$  mcg/ml a été observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu une dose de 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines comme traitement d'entretien ( $n = 101$ ). La concentration plasmatique minimale à la semaine 52 était de  $10,8 \pm 7,5$  mcg/ml chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont obtenu une rémission ( $n = 39$ ) et de  $6,2 \pm 4,2$  mcg/ml chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui n'ont pas obtenu de rémission ( $n = 62$ ).

Chez des patients atteints d'hydradénite suppurée, l'administration d'une dose de 160 mg d'HUMIRA à la semaine 0 suivis de 80 mg d'Humira à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale d'adalimumab d'approximativement 7 à 8 mcg/ml aux semaines 2 et 4. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre s'est établie entre environ 8 et 10 mcg/ml de la semaine 12 à la semaine 36 pendant le traitement par HUMIRA administré à raison de 40 mg toutes les semaines.

Chez les patients atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre était de 5 mcg/ml pendant la monothérapie par Humira à 40 mg toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints d'uvéïte, l'administration d'une dose de départ de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1 a produit une concentration moyenne à l'état d'équilibre de 8 à 10 mcg/ml environ.

### **Absorption**

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg d'adalimumab chez le sujet adulte sain, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et le délai d'obtention de la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) s'établissent respectivement à  $4,7 \pm 1,6$  mcg/ml et  $131 \pm 56$  heures. La biodisponibilité absolue de l'adalimumab évaluée à partir des résultats de 3 études comportant l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg s'élève en moyenne à 64 %. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

### **Distribution**

Chez 5 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les valeurs des concentrations d'adalimumab dans le liquide synovial correspondaient à des valeurs allant de 31 à 96 % des concentrations dans le plasma.

### **Métabolisme**

Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer le métabolisme de l'adalimumab. Cependant, comme l'adalimumab est un anticorps de type IgG1 issu de séquences entièrement humaines, on s'attend à ce qu'il soit métabolisé de la même manière que d'autres molécules d'IgG.

### **Excrétion**

Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'excrétion de l'adalimumab. Cependant, comme l'adalimumab est un anticorps de type IgG1 issu de séquences entièrement humaines, on s'attend à ce qu'il soit excrété de la même manière que d'autres molécules d'IgG.

## 10.4 Populations particulières et états pathologiques

### **Enfants**

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

La majorité des enfants (102/192) atteints de la maladie de Crohn étudiés étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi d'adalimumab chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'hydradénite suppurée. L'emploi d'adalimumab chez les adolescents est appuyé par des données probantes provenant d'études comparatives bien conçues menées chez des adultes atteints d'hydradénite suppurée et complétées par modélisation et simulation pharmacocinétiques. L'emploi d'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'hydradénite suppurée âgés de moins de 12 ans.

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'uvéïte. En outre, il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 à moins de 3 ans atteints d'uvéïte.

### **Personnes âgées**

D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance de l'adalimumab tend à diminuer avec l'âge du patient chez les sujets ayant entre 40 et plus de 75 ans.

### **Race**

On ne s'attend pas à ce que la clairance des immunoglobulines diffère suivant l'appartenance raciale du sujet. D'après les données limitées portant sur des sujets qui ne sont pas de race blanche, il n'existe aucune différence importante sur le plan pharmacocinétique entre les Blancs et les non-Blancs.

### **Insuffisance hépatique**

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'insuffisance hépatique.

### **Insuffisance rénale**

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'insuffisance rénale.

### **États morbides**

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab, on s'attend à ce que la clairance apparente augmente légèrement après l'administration de doses inférieures à la dose recommandée et en présence de taux élevés de facteur rhumatoïde ou de protéine C réactive. Il est peu probable que ces augmentations aient une portée clinique notable (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, États morbides**).

## 11 CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver Simlandi au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration. **NE PAS CONGELER**. Protéger de la lumière. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

Une fois sorti du réfrigérateur, Simlandi, que ce soit la seringue avec protecteur d'aiguille ou le stylo injecteur, doit être utilisé dans les 30 jours et doit ensuite être jeté. Protéger de la lumière.

## 12 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Simlandi (seringue avec protecteur d'aiguille ou stylo injecteur) ne contient pas d'agents de conservation. Il faut jeter tout médicament restant dans le flacon et tout déchet en respectant les lois en vigueur.

Les aiguilles et les seringues souillées (y compris le stylo injecteur) doivent être jetées dans un contenant non perforable. Il faut montrer au patient ou au prestataire de soins la bonne technique de manipulation du produit ainsi que la bonne manière de mettre les aiguilles et les seringues souillées au rebut, et les aviser de ne jamais réutiliser ces articles.

Un professionnel de la santé (comme un médecin, une infirmière ou un pharmacien) devrait être consulté pour la mise au rebut des aiguilles et des seringues souillées (y compris le stylo injecteur). Les lois provinciales ou régionales relatives à la mise au rebut des aiguilles, des seringues et du stylo injecteur-injecteur doivent être respectés. **NE JAMAIS** jeter l'aiguille ou la seringue souillée (y compris le stylo injecteur) dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.

- Il faut jeter les aiguilles et seringues souillées (y compris le stylo injecteur) dans un contenant conçu spécialement à cet effet (appelé contenant pour objets pointus et tranchants), ou encore dans un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». Il ne faut pas utiliser de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Il faut toujours ranger le contenant hors de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, il faut en sceller le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et jeter le contenant suivant les instructions du professionnel de la santé. **IL NE FAUT JAMAIS METTRE LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**
- À moins d'indications contraires d'un professionnel de la santé, les tampons d'alcool utilisés (non compris dans la boîte de Simlandi) peuvent être jetés à la poubelle. Le plateau ainsi que son couvercle peuvent être recyclés.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	adalimumab
Dénomination chimique :	Sans objet. L'adalimumab n'est pas une substance chimique, mais une immunoglobuline (anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1).
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{6428}H_{9912}O_{987}N_{1694}S_{46}$ Masse moléculaire totale apparente de 148 kilodaltons (kDa), établie par spectrométrie de masse sur appareil Q-TOF et électrophorèse sur gel SDS.
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	<p>L'adalimumab (AVT02) est un anticorps IgG composé de 2 chaînes légères kappa ayant chacune une masse moléculaire d'environ 23 kDa et de 2 chaînes lourdes IgG1 ayant chacune une masse moléculaire d'environ 51 kDa. La masse moléculaire totale apparente de l'adalimumab, établie par LC-MS, s'élève à 148 kDa.</p> <p>La solution d'adalimumab est limpide et incolore, et a un pH de 5,2.</p>
-------------------------------	--

Caractéristiques du produit :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 ayant une affinité spécifique pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain.

L'adalimumab est produit par technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de mammifères et purifié grâce à un processus comportant des étapes d'inactivation et d'extraction virales précises.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Une étude clinique de biodisponibilité comparative et une étude clinique comparative ont été menées pour confirmer la similitude entre Simlandi (AVT02) et le produit biologique de référence, Humira :

- Une étude clinique de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire et à double insu chez des sujets sains (Étude #AVT02-GL-101).
- Une étude clinique contrôlée d'efficacité et d'innocuité (étude n° AVT02-GL-301) chez des patients atteints de psoriasis.

L'étude AV2T02-GL-301 est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, en double insu, incluant 412 patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modéré à sévère, randomisés 1 : 1 entre AVT02 et Humira. Cette étude a été conçue pour exclure toute différence cliniquement significative entre AVT02 et Humira.

La population de patients étudiée dans l'étude clinique AV2T02-GL-301 était composée d'hommes et de femmes adultes atteints de psoriasis en plaques d'intensité modéré à sévère impliquant une surface corporelle (BSA) d'au minimum 10 %, un PASI minimal de 12 et une évaluation globale d'un investigateur (IGA) de sévérité modéré (score 3). Les patients éligibles devaient avoir reçu au moins une photothérapie ou une thérapie systémique pour le psoriasis et être un candidat pour recevoir une thérapie systémique selon l'avis de l'investigateur. La randomisation au départ a été stratifiée en fonction de la présence ou de l'absence de rhumatisme psoriasique (PsA) et de l'utilisation antérieure d'un traitement biologique pour le traitement de la psoriasis (PsO) ou du PsA.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était le pourcentage d'amélioration du PASI entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16.

L'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence de traitement ajustée est resté dans la marge d'équivalence prédéfinie de [-10 %, 10 %].

L'étude est terminée et la dernière visite du dernier patient a eu lieu le 20 juillet 2020.

- **REMARQUE:** La désignation de recherche pour Simlandi est AVT02. Cette dernière sera utilisée tout au long de cette section pour désigner le médicament biosimilaire proposé.

Tableau 17.

**.Résumé de la conception des essais et des données démographiques des patients**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
AVT02-GL-101 (Population d'innocuité)	<u>Multicentrique, en double insu, étude avec 3 groupes parallèles pour comparer le PK d'AVT02 avec celui d'Humira-UE et d'Humira-USA</u>	40 mg s.c dose unique AVT02 Humira-UE Humira-USA	Total : 390 AVT02 : 130 HUMIRA-UE: 129 HUMIRA-USA : 131	Total : 27,8 (18-53)  AVT02 : 27,1 (18-53)  HUMIRA-UE : 28,5 (18-53)  HUMIRA-USA: 27,8 (18- 52)	Total : Hommes : 175 (44,9) Femmes : 215 (55,1)  AVT02 : Hommes : 57 (43,8) Femmes : 73 (56,2)  HUMIRA-UE : Hommes : 55 (42,6) Femmes : 74 (51,9)  HUMIRA-USA : Hommes : 63 (48,1) Femmes : 68 (51,9)
AVT02-GL-301 Étude d'innocuité et d'efficacité et mesure des concentrations sériques résiduelles à l'état d'équilibre et de l'immunogénicité	<u>Étape 1:</u> Multicentrique, en double aveugle, groupe parallèle randomisé, contrôle actif (vs HUMIRA)	Groupe 1: <u>Départ:</u> dose de charge Simlandi de 80 mg s.c. x 1 semaine <u>Semaine 2-semaine 14:</u> 40 mg s.c. q 2 sem.	Total : 412 AVT02 : 205 UE- HUMIRA : 207	Total : 42,8 (18-71)  AVT02 : 42,5 (20-71)  HUMIRA-UE : 43,2 (18-70)	

	<p><u>Étape 2:</u> Efficacité et innocuité à double insu et à long terme</p> <p><u>Étape 3:</u> Suivi de l'innocuité jusqu'à la semaine 54 (FDE)</p>	<p>Groupe 2: <u>Départ:</u> dose de charge d'HUMIRA 80 mg s.c. x 1 semaine <u>Semaine 2-semaine 14:</u> 40 mg s.c. q 2 sem.</p> <p><u>Semaine 16 - Semaine 54:</u></p> <p>Groupe 1: AVT02 40 mg s.c. q 2 sem.</p> <p>Groupe 2: 2A: AVT02 40 mg q 2 sem. 2B: HUMIRA 40 mg q 2 sem.</p> <p><u>Semaine 50 - Semaine 54</u></p>	<p>AVT02 : 197</p> <p>HUMIRA/AVT02 : 97</p> <p>HUMIRA/HUMIRA : 98</p>	<p>AVT02/AVT02 : 42,4 (20-71)</p> <p>HUMIRA/AVT02 : 43,6 (22-69)</p> <p>HUMIRA/HUMIRA : 42,3 (18-70)</p>	<p>Hommes : 254 Femmes : 158</p>
<p>Définitions: s.c. = sous-cutané(e) q 2 sem. = toutes les deux semaines PsO = psoriasis UE = Union européenne PASI = <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> FDE = fin de l'étude</p>					

Les résultats d'innocuité et d'efficacité similaires d'AVT02 à HUMIRA ont été confirmés dans une étude multicentrique, en double insu qui a inclus 412 patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.

## 14.2 Résultats de l'étude comparative

Le pourcentage d'amélioration au fil du temps était similaire pour AVT02 et le produit biologique de référence.

**Tableau 18. Pourcentage d'amélioration du PASI, du début à la semaine 16 chez les patients atteints de psoriasis (étude AVT02-GL-301)**

Paramètre	AVT02	HUMIRA
N	205	207
Moyenne des MC (ET)	89,2 (1,61)	86,9 (1,65)
Différence moyenne des MC (ET) (AVT02 vs. HUMIRA)	2,3 (1,84)	
95% IC	-1,31, 5,91	
<p>Définitions: PASI = <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> MC = moindres carrés ET = erreur type IC = intervalle de confiance</p>		

- L'analyse du critère d'évaluation principal est basée sur l'ensemble de l'analyse complète. Les moyennes des MC, la différence des moyennes des MC entre les groupes de traitements ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95 % bilatéral proviennent du modèle ANCOVA utilisant le traitement, la présence ou l'absence du rhumatisme psoriasique et un traitement biologique antérieur du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique comme facteurs, et le score PASI de base comme covariable. Les données manquantes sont imputées à l'aide de la méthode LOCF pour les patients ayant subi une évaluation post-référence de base. Une marge d'équivalence prédéfinie de (-10 %, 10 %) est utilisée pour démontrer l'équivalence thérapeutique d'AVT02 et d'HUMIRA.

### 14.3 Études comparatives de l'innocuité

Les types, la fréquence et la sévérité des événements indésirables étaient comparables entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

### 14.4 Études de biodisponibilité comparatives

**Tableau 19. Résumé de l'évaluation de la similarité pharmacocinétique de AVT02 et de l'UE-HUMIRA (étude AVT02-GL-101)**

<b>Adalimumab (1 x 40 mg) À partir des données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
<b>Paramètres (Unités)</b>	<b>Test: AVT02</b>	<b>Référence: HUMIRA-UE<sup>†</sup></b>	<b>Ratio des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de Confiance de 90 %</b>
ASC <sub>last</sub> (hr*ug/mL)	2010 2208 (41,9 %)	1809 2021 (44,9 %)	111,1	100,8 – 122,6
ASC <sub>inf</sub> (hr*ug/mL)	2149 2413 (47,4 %)	1977 2216 (47,7 %)	108,7	98,0 – 120,5
C <sub>max</sub> (ug/mL)	3,34 3,59 (36.1 %)	3,24 3,46 (37,9 %)	103,1	95,3 – 111,6
T <sub>max</sub> (h)	192 (46,7 %)	168 (44,6 %)		
T <sub>1/2</sub> (h)	251.0 (85,9 %)	221.1 (81,3 %)		

1. L'analyse de la variance du paramètre PK log avec le traitement uniquement comme effet fixe est utilisée dans l'analyse.
2. Médiane (CV %) présentée pour le T<sub>max</sub>.
3. Pour AVT02 : n= 129 pour C<sub>max</sub>, ASC<sub>last</sub> et T<sub>max</sub>. n= 128 pour ASC<sub>inf</sub> et T<sub>1/2</sub>.

4. Pour HUMIRA-UE : n=128 pour C<sub>max</sub>, ASC<sub>last</sub> et T<sub>max</sub>. n= 124 pour ASC<sub>inf</sub> et T<sub>1/2</sub>.  
 † : Le produit de référence a été acheté en Allemagne auprès du fabricant d'Abbvie Deutschland GmbH&Co.KG, Knollstrasse, 67061, Ludwigshafen, Allemagne

## 14.5 Immunogénicité

Dans l'étude AVT02-GL-101, des anticorps anti-médicament (AAM) et des anticorps neutralisants (nAb) dirigés contre l'adalimumab ont été détectés au fil du temps chez plus de 95 % et chez plus de 80 % des sujets sains, respectivement, au cours de la période d'étude de 64 jours. Pour tous les traitements, le délai d'apparition et les fréquences de développement des AAMs et des nAbs étaient similaires dans les trois groupes de traitement et augmentaient progressivement au cours de l'étude. Au jour 64, la fréquence des AAMs et nAbs était comparable pour l'AVT02, l'EU-HUMIRA et l'US-HUMIRA. Comme prévu, un décalage entre la détection positive des AAMs et la formation de nAbs dans les trois groupes de traitement a été rapporté.

Dans l'étude contrôlée chez des patients atteints de PsO (étude AVT02-GL-301), des AAMs et des nAbs ont été détectés chez la majorité des patients (> 90%) au cours du traitement avec AVT02 et EU-HUMIRA. Les délais et les fréquences d'apparition étaient similaires. Comme prévu, les taux C<sub>min</sub> d'adalimumab avec AVT02 et EU-HUMIRA étaient plus élevés chez les patients AAM-négatifs que dans la population globale.

## 14.6 Études cliniques – Médicament biologique de référence

### 14.6.1 Polyarthrite rhumatoïde

#### Aspects démographiques et organisation des études

On a évalué l'efficacité et l'innocuité d'HUMIRA (adalimumab) dans le cadre de 5 études à double insu et avec répartition aléatoire portant sur des patients d'au moins 18 ans et atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive diagnostiquée conformément aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Les participants avaient au moins 6 articulations enflées et 9 articulations douloureuses. HUMIRA a été administré par voie sous-cutanée en association avec le méthotrexate (MTX) (de 12,5 à 25 mg, études DE009, DE019 et DE013) ou en monothérapie (études DE011 et DE013), ou encore en association avec d'autres antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) (étude DE031).

Le **Tableau 20** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive.

**Tableau 20. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde**

N° de	Organisation de l'étude	Dose, voie	Sujets à	Âge moyen	Sexe (% de
-------	-------------------------	------------	----------	-----------	------------

<b>l'étude</b>		<b>d'administration et durée</b>	<b>l'étude (n)</b>	<b>(plage)</b>	<b>femmes)</b>
DE009 (PR I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA, 20, 40 ou 80 mg; q 2 sem.	200	54,8 ± 11,9	75,5
		Placebo Sous-cutanée 24 semaines	60	55,2 ± 10,9	83,3
DE011 (PR II)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA, 20 ou 40 mg q 1 sem. ou q 2 sem.	434	53,0 ± 12,3	77,4
		Placebo Sous-cutanée 26 semaines	110	53,5 ± 13,2	77,3
DE019 (PR III)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA, 20 mg q 1 sem. ou 40 mg q 2 sem.	419	56,2 ± 12,1	75,9
		Placebo Sous-cutanée 52 semaines	200	55,6 ± 12,0	73,0
	Phase de prolongation ouverte	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. pendant un maximum de 10 ans	457	55,7 ± 12,02	74,7
DE031 (PR IV)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	315	55,2 ± 12,7	80,0
		Placebo Sous-cutanée 24 semaines	315	55,7 ± 12,4	79,7
DE009, DE011, DE019, DE031 réunies	Comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA Placebo	1368 685	54,7 ± 12,3 55,3 ± 12,3	77,3 77,7
DE013 (PR V)	Comparative avec traitement de référence, multicentrique, à double insu et avec groupe parallèle, de phase III	HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	274	52,1 ± 13,5	77,4
		HUMIRA 40 mg q 2 sem. + MTX q 1 sem.	268	51,9 ± 14,0	72,0
		MTX q 1 sem. Sous-cutanée et orale 104 semaines	257	52,0 ± 13,1	73,9

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; MTX = méthotrexate

L'âge moyen des participants aux 4 études variait entre 53,0 ans (groupe HUMIRA, étude DE011) et 56,2 ans (groupe HUMIRA, étude DE019). L'âge moyen des participants à l'étude DE013 variait entre 51,9 ans (groupe HUMIRA + MTX) et 52,0 ans (groupe MTX). Le poids moyen allait de 68,5 kg (groupe HUMIRA, étude DE011) à 80,3 kg (groupe placebo, étude DE019). Le poids moyen des participants à l'étude DE013 variait entre 74,4 kg (groupe HUMIRA) et 76,8 kg (groupe HUMIRA + MTX). Comme les caractéristiques démographiques de la maladie permettaient de le prévoir, les participants étaient surtout de sexe féminin, le pourcentage de participantes se situant entre 73,0 % (groupe placebo, étude DE019) et 83,3 % (groupe placebo, étude DE009). De même, le pourcentage de participantes à l'étude DE013 se situait entre 72,0 % (groupe HUMIRA + MTX) et 77,4 % (groupe HUMIRA). Il s'agissait surtout

de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 75,0 % (groupe placebo, étude DE009) et 99,1 % (groupe placebo, étude DE011). Le pourcentage de Blancs dans l'étude DE013 variait entre 93,3 % (groupe HUMIRA + MTX) et 94,2 % (groupe MTX). Le fort pourcentage de participants de race blanche à l'étude DE011 correspond bien à la population des régions où cette étude a été menée (Europe, Canada et Australie). Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des participants étaient bien représentatives des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées.

## Description des études cliniques

Dans l'ensemble, on a évalué l'emploi d'HUMIRA chez plus de 3000 participants aux études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont reçu le traitement pendant un maximum de 10 ans. L'efficacité et l'innocuité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre de 5 études comparatives contrôlées, à double insu et avec répartition aléatoire.

L'étude DE009 a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, chez qui le traitement par au moins 1 mais pas plus de 4 ARMM avait échoué et qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le MTX.

L'étude DE011 a porté sur 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, chez qui le traitement par au moins 1 ARMM avait échoué. L'étude comportait l'administration d'un placebo, de 20 ou 40 mg d'HUMIRA par voie sous-cutanée en monothérapie, toutes les 2 semaines ou toutes les semaines pendant 26 semaines.

L'étude DE019 a porté sur 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le MTX. Les patients ont reçu un placebo 1 fois par semaine, 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines en alternance avec un placebo ou encore 20 mg d'HUMIRA 1 fois par semaine, pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. L'inhibition de l'évolution de la maladie (confirmée par radiographie) après 52 semaines de traitement s'est ajoutée aux principaux paramètres d'évaluation pendant cette étude. Après 52 semaines de traitement, 457 patients ont participé à une phase de prolongation ouverte comportant l'administration de 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines pour un maximum de 10 ans. Au total, 202 patients ont participé à cette étude pendant 10 ans. L'efficacité démontrée au bout de 5 ans (atténuation des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, amélioration des capacités physiques fonctionnelles, inhibition des lésions articulaires structurelles et taux de réponse clinique dont la rémission) s'est maintenue pendant 10 ans avec la poursuite du traitement par HUMIRA chez ces patients. Pour connaître les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez ces patients, voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**. Pour en savoir plus sur l'innocuité chez ces patients, voir **8 EFFETS SECONDAIRES, 8.1 Aperçu des effets secondaires du médicament**.

L'étude DE031 portait sur l'innocuité du traitement chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient jamais reçu d'ARMM ou qu'on a laissé poursuivre le traitement antirhumatismal en cours à condition qu'il ait été stable depuis au



moins 28 jours. Suivant une répartition aléatoire, les sujets ont reçu 40 mg d'HUMIRA ou un placebo toutes les 2 semaines pendant 24 semaines.

L'étude DE013 a porté sur 799 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce modérément à fortement évolutive et âgés de 18 ans ou plus et qui n'avaient jamais reçu de MTX. Elle a servi à comparer l'efficacité d'HUMIRA en association avec le MTX à celle du MTX seul pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie et freiner l'évolution des lésions articulaires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du MTX, soit HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en monothérapie ou encore du MTX seul toutes les semaines, pendant 104 semaines.

**Résultats de l'étude**  
**Études DE009, DE011 et DE019**

Le pourcentage de patients traités par HUMIRA chez qui on a observé une réponse ACR 20, 50 ou 70 était uniforme durant les 3 études. Les résultats de ces 3 études sont résumés au **Tableau 21**.

**Tableau 21. Réponses ACR dans le cadre des études comparatives avec placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)**

Réponse		Étude DE009*		Étude DE011*			Étude DE019*	
		Placebo + MTX N = 60	HUMIRA 40 mg q 2 sem. + MTX N = 63	Placebo N = 110	HUMIRA 40 mg q 2 sem. N = 113	HUMIRA 40 mg q 1 sem. N = 103	Placebo + MTX N = 200	HUMIRA 40 mg q 2 sem. + MTX N = 207
ACR 20	6 mois	13,3%	65,1%**	19,1%	46,0%**	53,4%* *	29,5%	63,3%**
	12 mois	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	24,0%	58,9%**
ACR 50	6 mois	6,7%	52,4%**	8,2%	22,1%**	35,0%* *	9,5%	39,1%**
	12 mois	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	9,5%	41,5%**
ACR 70	6 mois	3,3%	23,8%**	1,8%	12,4%**	18,4%* *	2,5%	20,8%**
	12 mois	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	4,5%	23,2%**

\*Étude DE009 à la semaine 24, étude DE011 à la semaine 26 et étude DE019 aux semaines 24 et 52

\*\* p<0.01 pour HUMIRA. Comparativement au placebo

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; s. o. = sans objet; MTX = méthotrexate; ACR = American College of Rheumatology

Les résultats relatifs à chacun des critères de réponse ACR considérés pendant les études DE011 et DE019 figurent au **Tableau 22**. Les taux de réponse ACR et l'amélioration au niveau de tous les critères de réponse ACR ont été maintenus jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine. Au cours de la période de 2 ans de l'étude DE019, 24 % des patients traités par HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme une réponse ACR 70 qui s'est maintenue pendant une période de 6 mois. Les taux de réponse ACR sont demeurés semblables pendant une période allant jusqu'à 5 ans chez les patients qui ont continué à recevoir HUMIRA dans le cadre du volet de prolongation ouverte de l'étude DE019.

**Tableau 22. Résultats relatifs aux critères de réponse ACR considérés durant les études DE011 et DE019**

Paramètre (médiane)	Étude DE011				Étude DE019					
	Placebo N = 110		HUMIRA 40 mg q 2 sem. N = 103		Placebo + MTX N = 200			HUMIRA 40 mg q 2 sem. + MTX N = 207		
	Début	Semaine 26	Début	Semaine 26	Début	Semaine 24	Semaine 52	Début	Semaine 24	Semaine 52
Nombre d'articulations douloreuses (échelle de 0 à 68)	35	26	31	16*	26	15	15	24	8,0*	6,0*
Nombre d'articulations enflées (échelle de 0 à 66)	19	16	18	10*	17	11	11	18	5,0*	4,0*
Évaluation globale de l'évolutivité de la maladie par le médecin <sup>†</sup>	7	6,1	6,6	3,7*	6,3	3,5	3,8	6,5	2,0*	1,6*
Évaluation globale de l'évolutivité de la maladie par le patient <sup>†</sup>	7,5	6,3	7,5	4,5*	5,4	3,9	4,3	5,2	2,0*	1,8*
Douleur <sup>†</sup>	7,3	6,1	7,3	4,1*	6	3,8	4,6	5,8	2,1*	1,9*
Indice d'invalidité (HAQ) <sup>‡</sup>	2	1,9	1,9	1,5*	1,5	1,25	1,25	1,5	0,75*	0,75*
Taux de CRP (mg/dL)	3,9	4,3	4,6	1,8*	1	0,9	0,9	1	0,40*	0,40*

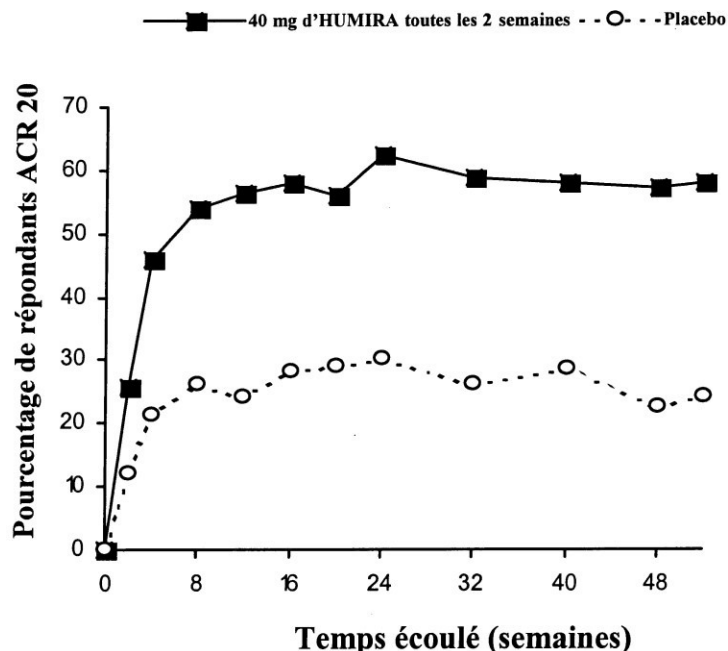
<sup>†</sup> Échelle visuelle analogique; 0 = la moins évolutive; 10 = la plus évolutive

<sup>‡</sup> Indice d'invalidité établi grâce au questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé, où 0 = aucune difficulté et 3 = impossible; évaluation de la capacité du patient quant aux points suivants : s'habiller et faire sa toilette, se lever, se nourrir, marcher, atteindre, saisir, avoir une bonne hygiène et poursuivre des activités quotidiennes.

\* p<0.001 pour HUMIRA, comparativement au placebo, fondée sur la variation moyenne des valeurs de départ

Définitions: q 2 sem. = toutes les 2 semaines; MTX = méthotrexate; CRP = protéine C réactive

La courbe de réponse ACR 20 en fonction du temps écoulé obtenue pendant l'étude DE019 est illustrée à la **Figure 2**. Durant l'étude DE019, 85 % des patients qui satisfaisaient aux critères de réponse ACR 20 à la 24<sup>e</sup> semaine les remplissaient encore à la 52<sup>e</sup> semaine. Dans le cas des études DE009 et DE011, les courbes de réponse ACR 20 en fonction du temps écoulé étaient comparables.



**Figure 2. Étude DE019 : Courbe de réponse ACR 20 sur 52 semaines**

Dans le cadre de la phase de prolongation ouverte de l'étude DE019, les réponses ACR 20, 50 et 70 observées se sont maintenues à 5 et à 10 ans. En tout, 114 patients sur 207 ont poursuivi le traitement par HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant 5 ans. Parmi ceux-ci, 86 patients (75,4 %) ont obtenu une réponse ACR 20; 72 patients (63,2 %), une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %), une réponse ACR 70. En tout, 81 patients sur 207 ont poursuivi le traitement par HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant 10 ans. Parmi ceux-ci, 64 patients (79,0 %) ont obtenu une réponse ACR 20; 56 patients (69,1 %), une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %), une réponse ACR 70.

### Étude DE031

Durant l'étude DE031, 53 % des patients qui recevaient 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines en sus des soins habituels et 35 % des patients qui recevaient le placebo et les soins habituels remplissaient les critères de réponse ACR 20 à la 24<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,001$ ). On n'a observé aucun effet secondaire particulièrement associé à l'emploi concomitant d'HUMIRA et d'autres ARMM.

Pendant les 4 études, les patients traités (groupe HUMIRA) ont satisfait aux critères de réponse ACR 20, 50 et 70 plus rapidement et plus souvent que les témoins (groupe placebo). Durant l'étude DE009, on a observé une différence statistiquement significative entre les patients traités par HUMIRA et témoins (26,0 et 5,0 % respectivement) quant à l'obtention de la réponse

ACR 20 dès la 1<sup>re</sup> semaine (1<sup>re</sup> évaluation prévue). De même, pendant les études DE011, DE019 et DE031, une différence statistiquement significative quant à la réponse ACR 20 a été relevée à la 2<sup>e</sup> semaine (1<sup>re</sup> évaluation prévue) entre patients traités par HUMIRA (36,4, 29,1 et 33,7 %, respectivement) et témoins (7,3, 13,0 et 8,6 %, respectivement). De même, les délais d'obtention des réponses ACR 50 et 70 se comparaient chez les participants aux 4 études.

### Étude DE013

Dans l'étude DE013 menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de MTX, le traitement d'association HUMIRA et MTX a permis d'obtenir des réponses ACR plus rapidement et significativement plus importantes qu'avec le MTX en monothérapie à la 52<sup>e</sup> semaine, et les réponses se sont maintenues jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine. Les réponses cliniques dans l'étude DE013 sont présentées au **Tableau 23**.

À la 52<sup>e</sup> semaine, on a observé chez les patients traités par l'association HUMIRA et MTX une amélioration pour chacun des critères de réponse ACR, qui s'est maintenue jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine.

Au cours de la période de 2 ans qu'a duré l'étude, 48,5 % des patients qui recevaient le traitement d'association HUMIRA et MTX ont obtenu une réponse clinique importante (réponse ACR 70 qui s'est maintenue pendant 6 mois consécutifs), comparativement à 27,2 % des patients qui prenaient le MTX en monothérapie ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 23. Réponses cliniques obtenues durant l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)**

Réponse		MTX <sup>a</sup> N = 257 (%)	HUMIRA <sup>b</sup> N = 274 (%)	HUMIRA + MTX N = 268 (%)
ACR 20	52 <sup>e</sup> semaine	62,6	54,4	72,8
	104 <sup>e</sup> semaine	56,0	49,3	69,4
ACR 50	52 <sup>e</sup> semaine	45,9	41,2	61,6
	104 <sup>e</sup> semaine	42,8	36,9	59,0
ACR 70	52 <sup>e</sup> semaine	27,2	25,9	45,5
	104 <sup>e</sup> semaine	28,4	28,1	46,6
Réponse clinique importante <sup>c</sup>		27,2	24,5	48,5

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement au méthotrexate seul pour l'ACR 20

$p < 0,001$  pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement au méthotrexate seul pour les ACR 50 et 70 et la réponse clinique importante

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement à HUMIRA seul

<sup>c</sup> La réponse clinique importante est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 maintenue pendant une période de 6 mois consécutifs.

Définitions : MTX = méthotrexate; ACR = American College of Rheumatology

À la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine de traitement dans l'étude DE013, le traitement d'association HUMIRA et MTX s'est révélé supérieur au traitement par le MTX seul pour ce qui est d'atténuer les signes et symptômes de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite

rhumatoïde modérément à fortement évolutive diagnostiquée récemment, comme le montre le nombre de patients qui ont obtenu une rémission clinique (score à l'indice d'activité de la maladie [DAS28] < 2,6) à la 52<sup>e</sup> semaine et la variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine.

Les cotes relatives au DAS28 pour l'étude DE013 sont présentées au **Tableau 24**.

**Tableau 24. Variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine dans le cadre de l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)**

DAS28		MTX N = 257	HUMIRA N = 274	HUMIRA + MTX N = 268
52 <sup>e</sup> semaine	n	184	185	206
	Valeur de départ (moyenne)	6,3	6,4	6,3
	Variation à la 52 <sup>e</sup> semaine (moyenne ± écart-type)	-2,8 ± 1,4 <sup>a</sup>	-2,8 ± 1,5 <sup>b</sup>	-3,6 ± 1,3
	Pourcentage de sujets en rémission (DAS28 < 2,6) à la 52 <sup>e</sup> semaine	20,6 % <sup>a</sup>	23,4 % <sup>b</sup>	42,9 %
104 <sup>e</sup> semaine	n	161	158	191
	Valeur de départ (moyenne)	6,3	6,3	6,3
	Variation à la 104 <sup>e</sup> semaine (moyenne ± écart-type)	-3,1 ± 1,4 <sup>a</sup>	-3,2 ± 1,4 <sup>b</sup>	-3,8 ± 1,3
	Pourcentage de sujets en rémission (DAS28 < 2,6) à la 104 <sup>e</sup> semaine	24,9 %	25,2 %	49,3 %

<sup>a</sup> p < 0,001 pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement au méthotrexate seul

<sup>b</sup> p < 0,001 pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement à HUMIRA seul

Définitions : MTX = méthotrexate; DAS = score à l'indice d'activité de la maladie (Disease Activity Score)

## Évaluation radiographique de la réponse

Dans le cadre de l'étude DE019, dont les participants traités par HUMIRA étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis environ 11 ans en moyenne, on a évalué les lésions articulaires structurelles par radiographie et la variation, après 12 mois de traitement (comparativement aux valeurs de départ), de la cote globale de Sharp et des cotes attribuées sur les sous-échelles d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire (PIA). Au début de l'étude, la cote globale médiane de Sharp s'établissait à environ 55 dans le groupe placebo et celui qui recevait 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines. Les résultats obtenus après 12 mois figurent au **Tableau 25**. D'après les clichés radiologiques, la polyarthrite rhumatoïde avait moins évolué au bout de 52 semaines chez les sujets qui recevaient HUMIRA et le MTX que chez ceux qui prenaient le MTX seul.

**Tableau 25. Variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies avec le traitement de base par le méthotrexate dans le cadre de l'étude DE019**

RDOD	Placebo + MTX N = 200	HUMIRA <sup>a</sup> + MTX N = 207	HUMIRA <sup>a</sup> + MTX et placebo + MTX (IC à 95 % <sup>**</sup> )	valeur de p
Variation de la cote globale de Sharp modifiée (moyenne)	2,7	0,1	-2,6 (de 1,4 à 3,8)	< 0,001*
Variation de la cote, érosions (moyenne)	1,6	0	-1,6 (de 0,9 à 2,2)	< 0,001
Variation de la cote, PIA (moyenne)	1	0,1	-0,9 (de 0,3 à 1,4)	0,002

<sup>a</sup> 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines

\* Fondé sur l'analyse de covariance

\*\* Intervalles de confiance à 95 % relatifs aux différences entre le MTX et HUMIRA quant à la variation des cotes.

Définitions : MTX = méthotrexate; RDOD = méthode du remplacement par la dernière observation disponible;

PIA = pincement de l'interligne articulaire; IC = intervalle de confiance

D'après les données de la phase de prolongation ouverte de l'étude DE019, le ralentissement de l'évolution des lésions structurelles s'est maintenu pendant 8 et 10 ans dans un sous-ensemble de patients. Après 8 ans, 81 des 207 patients traités au départ à raison de 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines ont fait l'objet d'une évaluation radiographique. Parmi ceux-ci, 59,3 % (48 patients) n'ont présenté aucune évolution des lésions structurelles, telle que définie par une variation de la cote globale de Sharp modifiée de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ. Après 10 ans, 79 des 207 patients traités au départ à raison de 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines ont fait l'objet d'une évaluation radiographique. Parmi ceux-ci, 50,6 % (40 patients) n'ont présenté aucune évolution des lésions structurelles, telle que définie par une variation de la cote globale de Sharp modifiée de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ.

Dans le cadre de l'étude DE013, les patients traités par HUMIRA étaient atteints de la polyarthrite rhumatoïde en moyenne depuis moins de 9 mois et n'avaient pas pris de MTX auparavant. Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées par radiographie et par la variation de la cote globale de Sharp modifiée. Les résultats à la 52<sup>e</sup> semaine sont présentés au **Tableau 26**. On a observé une différence statistiquement significative dans la variation de la cote globale de Sharp modifiée et les cotes relatives à l'érosion osseuse et au pincement de l'interligne articulaire à la 52<sup>e</sup> semaine, qui s'est maintenue à la 104<sup>e</sup> semaine.

**Tableau 26. Variation moyenne observée sur les radiographies (intervalle de confiance à 95 %) dans le cadre de l'étude DE013**

Réponse		MTX <sup>a</sup> n = 257	HUMIRA <sup>a,b</sup> n = 274	HUMIRA + MTX n = 268
52 <sup>e</sup> semaine	Cote globale de Sharp	5,7 (4,2, 7,3)	3,0 (1,7, 4,3)	1,3 (0,5, 2,1)
	Cote, érosions	3,7 (2,7, 4,8)	1,7 (1,0, 2,4)	0,8 (0,4, 1,2)
	Cote, PIA	2,0 (1,2, 2,8)	1,3 (0,5, 2,1)	0,5 (0,0, 1,0)
104 <sup>e</sup> semaine	Cote globale de Sharp	10,4 (7,7, 13,2)	5,5 (3,6, 7,4)	1,9 (0,9, 2,9)

Cote, érosions	6,4 (4,6, 8,2)	3,0 (2,0, 4,0)	1,0 (0,4, 1,6)
Cote, PIA	4,1 (2,7, 5,4)	2,6 (1,5, 3,7)	0,9 (0,3, 1,5)

<sup>a</sup> p < 0,001 pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement au MTX seul à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine et pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement à HUMIRA seul à la 104<sup>e</sup> semaine.

<sup>b</sup> p < 0,01 pour l'association HUMIRA + MTX, comparativement à HUMIRA seul à la 52<sup>e</sup> semaine

Définitions : MTX = méthotrexate; PIA = pincement de l'interligne artulaire

Le pourcentage de patients ne présentant aucune évolution des lésions structurales (variation par rapport aux valeurs de départ de la cote globale de Sharp modifiée  $\leq 0,5$ ) était significativement supérieur avec l'association HUMIRA et MTX qu'avec le MTX seul à la 52<sup>e</sup> semaine (63,8 et 37,4 %, respectivement, p < 0,001) et à la 104<sup>e</sup> semaine (61,2 et 33,5 %, respectivement, p < 0,001).

### Réponses relatives à la qualité de la vie et aux capacités physiques fonctionnelles

Dans le cadre des études DE009, DE011, DE019 et DE031, l'indice d'invalidité initial établi au moyen du questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé s'était amélioré significativement davantage chez les patients qui recevaient HUMIRA que chez ceux qui recevaient le placebo, tout comme les résultats relatifs à l'état de santé liés à la polyarthrite rhumatoïde, évalués au moyen du questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36). Cette amélioration visait tant le sommaire des aspects physiques que le sommaire des aspects mentaux.

À la 52<sup>e</sup> semaine de l'étude DE019, les résultats initiaux obtenus avec le questionnaire HAQ s'étaient améliorés en moyenne de -0,60 (de -0,65 à -0,55) chez les patients qui recevaient HUMIRA et de -0,25 (de -0,33 à -0,17) chez ceux qui recevaient le placebo et le MTX (p < 0,001). Chez 82 % des patients qui recevaient HUMIRA et pour lesquels les résultats obtenus au questionnaire HAQ s'étaient améliorés d'au moins 0,5 à la 52<sup>e</sup> semaine (pendant le volet à double insu de l'étude), cette amélioration était soutenue jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine (pendant le volet ouvert de l'étude); cette amélioration a été maintenue chez une proportion semblable de patients jusqu'à la 260<sup>e</sup> semaine (5 ans) et la 520<sup>e</sup> semaine (10 ans). Après 5 ans, le pourcentage de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ était de 76,5, 60,0, 47,5 et 30,8 %, respectivement. Au total, 149 patients traités par HUMIRA pendant 10 ans ont été évalués à l'aide du questionnaire HAQ. Après 10 ans, le pourcentage de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ était de 73,8 (n = 110), 57,0 (n = 85), 44,3 (n = 66) et 26,2 % (n = 39), respectivement. L'amélioration des résultats évalués au moyen du questionnaire SF-36 a été mesurée et a persisté jusqu'à la 156<sup>e</sup> semaine (3 ans).

Dans le cadre de l'étude DE013, étude comparative avec traitement de référence chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce, on a observé une amélioration supérieure (p < 0,001) de l'indice d'invalidité HAQ et des résultats relatifs à la composante des aspects physiques au questionnaire SF-36 avec le traitement d'association HUMIRA et MTX qu'avec le traitement par le MTX seul à la 52<sup>e</sup> semaine, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine.

Après 52 et 104 semaines de traitement, 69,4 % (186/268) et 63,8 % (171/268) des sujets respectivement, qui avaient reçu l'association HUMIRA et MTX présentaient une diminution (c.-à-d. une amélioration) de l'indice d'invalidité HAQ de  $\geq 0,3$  unité. Par comparaison, 61,5 %



(158/257; p = 0,562) et 53,3 % (137/257; p = 0,0146) des sujets qui avaient reçu le MTX seul, et 55,1 % (151/274; p < 0,001) et 48,2 % (132/274; p < 0,001) des sujets qui avaient reçu HUMIRA seul présentaient une diminution de l'indice d'invalidité HAQ de  $\geq 0,3$  unité à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine, respectivement.

#### 14.6.2 Rhumatisme psoriasique

### Description des études cliniques

L'efficacité d'HUMIRA a été évaluée chez 413 patients dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire. L'étude principale a porté sur 313 patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n'avaient pas répondu pas de façon satisfaisante au traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Des 313 participants à l'étude, 158 (50,5 %) prenaient du MTX au moment de la répartition aléatoire des sujets. HUMIRA a été administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, pendant 24 semaines. Le **Tableau 27** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur les patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif.

**Tableau 27. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement du rhumatisme psoriasique**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-518 (RP I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation du MTX et l'étendue des lésions psoriasiques ( $\geq 3$ % ou $< 3$ % de la surface corporelle)	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	151	48,6 $\pm$ 12,5	43,7
			162	49,2 $\pm$ 11,1	45,1
M02-570 (RP II)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation d'ARMM ou non	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	51	50,4 $\pm$ 11,0	43,1
			49	47,7 $\pm$ 11,3	49,0
M02-518 M02-570	Comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation de MTX	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	202 211	49,1 $\pm$ 12,2 48,9 $\pm$ 11,2	43,6 46,0

	(étude I) et d'ARMM (étude II)			
--	-----------------------------------	--	--	--

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; MTX = méthotrexate; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie

L'âge moyen dans les 2 études variait entre 47,7 ans (groupe placebo, étude M02-570) et 50,4 ans (groupe HUMIRA, étude M02-570). Le poids moyen variait entre 85,5 kg (groupe placebo, étude M02-518) et 91,5 kg (groupe HUMIRA, étude M02-570). Le pourcentage de participantes se situait entre 43,1 % (groupe HUMIRA, étude M02-570) et 45,1 % (groupe placebo, étude M02-518). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 93,8 % (groupe placebo, étude M02-518) et 98,0 % (groupe HUMIRA, étude M02-570). On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les 2 études, 383 patients ont participé à une étude de prolongation ouverte (**Tableau 28**) pour recevoir HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

**Tableau 28. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité à long terme d'HUMIRA dans le traitement du rhumatisme psoriasique**

No de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-537 (RP III)	Multinationale, multicentrique, ouverte, de prolongation des études M02- 518 et M02-570	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. Sous-cutanée  120 semaines ou jusqu'à la commercialisation d'HUMIRA pour le traitement du rhumatisme psoriasique, selon la date la plus lointaine.	395	49,0 ± 11,7 (20,0 to 88,0)	44,6

Définition : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

L'étude M02-518 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'HUMIRA administré seul ou en association avec du MTX chez des sujets atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou présentaient une intolérance au traitement par un AINS.

L'étude M02-570 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'HUMIRA administré seul ou en association avec un ARMM (à l'exception de la cyclosporine et du tacrolimus) chez des sujets atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au traitement par un ARMM.

L'étude M02-537 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité à long terme d'HUMIRA administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique qui avaient terminé les études comparatives M02-518 et M02-570.

## Résultats des études

### Réponse clinique

#### Études M02-518, M02-570 et M02-537

HUMIRA s'est révélé supérieur au placebo pour toutes les mesures d'évolution de la maladie ( $p < 0,001$ ), comme le montrent le **Tableau 29** et le **Tableau 30**. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu HUMIRA, les réponses cliniques étaient observables au cours de la 1<sup>re</sup> visite (après 2 semaines), significatives à la semaine 12 et se sont maintenues à la semaine 24 durant la phase à double insu de l'étude. Le **Tableau 31** présente des données issues de l'étude ouverte présentement en cours sur l'atténuation des atteintes arthritiques du rhumatisme psoriasique.

On a évalué l'indice PASI (étendue et gravité des lésions psoriasiques [Psoriasis Area and Severity Index]) chez les patients dont les lésions psoriasiques touchaient au moins 3 % de la surface corporelle. HUMIRA a atténué les lésions psoriasiques cutanées chez ces patients, comparativement au placebo, comme en témoignent les réponses PASI. Des résultats semblables ont été observés lorsque HUMIRA était administré avec ou sans MTX. Vu que l'étude comportait un nombre restreint de patients atteints de rhumatisme psoriasique accompagné de psoriasis modéré à grave, davantage de données sont nécessaires pour mesurer adéquatement la réponse PASI obtenue avec HUMIRA.

**Tableau 29. Réponses ACR et PASI dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518) (Pourcentage de patients)**

Réponse		Placebo n = 162	HUMIRA <sup>†</sup> n = 151
ACR 20	12 <sup>e</sup> semaine	14%	58%
	24 <sup>e</sup> semaine	15%	57%
ACR 50	12 <sup>e</sup> semaine	4%	36%
	24 <sup>e</sup> semaine	6%	39%
ACR 70	12 <sup>e</sup> semaine	1%	20%
	24 <sup>e</sup> semaine	1%	23%
Réponse		Placebo n = 69	HUMIRA <sup>†</sup> n = 69
PASI 50	12 <sup>e</sup> semaine	15%	72%
	24 <sup>e</sup> semaine	12%	75%
PASI 75	12 <sup>e</sup> semaine	4%	49%
	24 <sup>e</sup> semaine	1%	59%

<sup>†</sup>  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons entre HUMIRA et le placebo

Définitions : ACR = American College of Rheumatology; PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis

**Tableau 30. Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude M02-518)**

Paramètre moyenne (médiane)	Placebo <sup>†</sup> n = 162		HUMIRA <sup>‡</sup> n = 151	
	Départ	24 <sup>e</sup> semaine	Départ	24 <sup>e</sup> semaine
Nombre d'articulations douloureuses (échelle de 0 à 78)	25,8 (23,0)	22,3 (17,0)	23,3 (19,0)	11,8 (5,0)
Nombre d'articulations enflées (échelle de 0 à 76)	14,6 (11,0)	12,1 (8,0)	13,4 (10,0)	7,6 (3,0)
Évaluation globale par le médecin <sup>a</sup>	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Évaluation globale par le patient <sup>a</sup>	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Douleur <sup>a</sup>	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)
Indice d'invalidité (HAQ) <sup>b</sup>	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
Taux de CRP (mg/dL) <sup>c</sup>	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

<sup>†</sup> À l'analyse des données présentées, le nombre correspondant à n à la 24<sup>e</sup> semaine pourrait être inférieur à 162 pour le placebo ou à 151 pour HUMIRA.

<sup>‡</sup> p < 0,001, comparaison entre HUMIRA et le placebo, fondée sur les variations des moyennes.

a. Échelle visuelle analogique : 0 = la moins évolutive, 100 = la plus évolutive

b. Indice d'invalidité établi grâce au questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé, où 0 = aucune difficulté et 3 = impossible; évaluation de la capacité du patient quant aux points suivants : s'habiller et faire sa toilette, se lever, se nourrir, marcher, atteindre, saisir, maintenir une bonne hygiène et poursuivre des activités quotidiennes

c. Plage normale des taux de protéine C réactive (CRP) : entre 0 et 0,287 mg/dL

### **Évaluation radiographique de la réponse**

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, on a évalué l'évolution des lésions articulaires structurelles aux poignets, aux mains et aux pieds au début de l'étude et à la semaine 24 durant la phase à double insu où les patients recevaient soit HUMIRA, soit un placebo, et à la semaine 48 durant la phase ouverte de l'étude où tous les patients recevaient HUMIRA au su. La cote globale de Sharp modifiée, qui tenait compte des articulations interphalangiennes distales (et qui est différente de la cote globale de Sharp utilisée pour la polyarthrite rhumatoïde), a servi à l'interprétation des radiographies par les observateurs qui ignoraient à quel groupe celles-ci étaient associées.

#### **Semaine 24**

La variation moyenne de la cote globale de Sharp modifiée a été évaluée et a montré une évolution radiographique significativement moindre des lésions articulaires structurelles chez les patients traités par HUMIRA, comparativement à ceux traités par le placebo. Comme le montre le **Tableau 31**, la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ des cotes relatives à l'érosion articulaire et au pincement de l'interligne articulaire (PIA) était significativement supérieure chez les patients traités par HUMIRA que chez ceux traités par le placebo. Comme pour d'autres anti-TNF, la variation médiane des cotes de Sharp chez les patients des 2 groupes était de 0.

**Tableau 31. Variation moyenne observée sur les radiographies à la 24<sup>e</sup> semaine dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518)<sup>†</sup>**

Réponse	Placebo n = 152	HUMIRA n = 144	p
Cote globale de Sharp	1	-0,2	< 0,001
Cote, érosions	0,6	0	< 0,001
Cote, PIA	0,4	-0,2	< 0,001

<sup>†</sup> Analyse réalisée chez les patients dont on avait les clichés radiographiques au début de l'étude et à la 24<sup>e</sup> semaine.

Définition : PIA = pincement de l'interligne articulaire

### Semaine 48

À la semaine 48, les patients traités par HUMIRA ont obtenu une inhibition de l'évolution des lésions articulaires structurales plus marquée que celle des patients traités par le placebo à la semaine 24, telle que mise en évidence par les radiographies (**Tableau 32**).

**Tableau 32. Variation de la cote globale de Sharp modifiée<sup>‡</sup> observée dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-537)**

Réponse		Placebo n = 141	HUMIRA n = 133	
		Semaine 24	Semaine 24	Semaine 48
Cote globale de Sharp modifiée	Valeur de départ moyenne	22,1	23,4	23,4
	Variation moyenne ± ÉT	0,9 ± 3,06	-0,1 ± 1,69**	0,1 ± 2,74**
	Variation (plage)	-3,5 à 22,0	-6,8 à 12,5	-5,9 à 24,2
Cote, érosions	Valeur de départ moyenne	11,8	12,4	12,4
	Variation moyenne ± ÉT	0,5 ± 1,91	0,0 ± 0,91**	0,1 ± 1,79*
	Variation (plage)	-2,2 à 14,5	-2,2 à 7,5	-4,4 à 16,5
Cote, PIA	Valeur de départ moyenne	10,4	11,0	11,0
	Variation moyenne ± ÉT	0,4 ± 1,60	-0,1 ± 1,06**	0,0 ± 1,33**
	Variation (plage)	-3,5 à 10,2	-5,7 à 5,0	-4,0 à 7,7

\*  $p < 0,05$  pour la différence entre HUMIRA à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire)

\*\*  $p < 0,001$  pour la différence entre HUMIRA à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire)

<sup>‡</sup> imputation des résultats des radiographies lorsque moins de 50 % des clichés radiographiques étaient évaluables

Définitions: PIA = pincement de l'interligne articulaire; ÉT = écart-type

### Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, on a évalué l'invalidité et les capacités physiques fonctionnelles des patients à l'aide de l'indice d'invalidité du questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé (indice d'invalidité HAQ). Les patients traités par HUMIRA présentaient une amélioration de leur indice d'invalidité HAQ considérablement supérieure à ceux qui avaient reçu le placebo, entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine, qui s'est maintenue pendant une période pouvant aller jusqu'à 84 semaines (**Tableau 33** et **Tableau 34**).

**Tableau 33. Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données) (Étude M02-518)**

Indice d'invalidité HAQ		Placebo n = 162		HUMIRA 40 mg q 2 sem. n = 151		Valeur de p <sup>a</sup>
		n	Moyenne ± É- T	n	Moyenne ± É- T	
Semaine 12	Valeur de départ	154	1,0	142	1,0	< 0,001*
	Variation observée	154	-0,1 ± 0,45	142	-0,4 ± 0,45	
Semaine 24	Valeur de départ	145	1,0	141	1,0	< 0,001*
	Variation observée	145	-0,1 ± 0,42	141	-0,4 ± 0,49	

\* Statistiquement significative pour une valeur  $p = 0,001$ .

<sup>a</sup> valeur de  $p$  pour les différences entre les groupes de traitement calculée à partir d'un modèle d'analyse de la variance de l'utilisation de méthotrexate et de l'étendue du psoriasis ( $\geq 3$  % de la surface corporelle,  $< 3$  % de la surface corporelle) comme facteurs.

Définitions : HAQ = questionnaire sur l'état de santé; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; ÉT = écart-type

**Tableau 34. Variation moyenne observée par rapport aux valeurs de départ de l'indice d'invalidité HAQ par visite (sujets de l'étude M02-518 ayant reçu HUMIRA après répartition aléatoire)**

Visite	N	Valeur de départ <sup>a</sup> moyenne	Valeur moyenne à la visite	Variation par rapport aux valeurs de départ		
				Valeur moyenne	Écart-type	Plage (min. à max.)
Semaine 24	137	1,0	0,6	-0,4	0,48	-1,8 à 1,1
Semaine 26	137	1,0	0,5	-0,4	0,50	-2,1 à 0,9
Semaine 30	137	1,0	0,6	-0,4	0,49	-1,9 à 1,0
Semaine 36	137	1,0	0,6	-0,4	0,50	-1,9 à 1,1
Semaine 42	135	1,0	0,6	-0,4	0,50	-1,9 à 1,0
Semaine 48	134	1,0	0,6	-0,4	0,54	-2,3 à 0,9
Semaine 60	132	1,0	0,5	-0,4	0,49	-1,9 à 0,6
Semaine 72	129	1,0	0,6	-0,4	0,49	-1,9 à 0,6
Semaine 84	79	0,9	0,5	-0,4	0,49	-1,9 à 0,8

Remarque : L'échelle de valeurs de l'indice d'invalidité HAQ va de 0 à 3; plus le score est élevé, plus les capacités physiques fonctionnelles sont limitées.

<sup>a</sup> Dernière évaluation avant la 1<sup>ère</sup> injection d'HUMIRA.

Définition: HAQ = questionnaire sur l'état de santé.

Un sous-groupe de sujets fait toujours l'objet d'un suivi dans le cadre de l'étude en cours.

Les résultats du questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36) appuient ces observations, comme en témoignent les cotes statistiquement significatives relatives au sommaire des aspects physiques (« *physical component summary – PCS* »), à la douleur et à la vitalité à la semaine 24, qui ont été maintenues pendant 72 semaines.

#### **Aspects démographiques et organisation des études**

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans le cadre de 2 études à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines menées chez 393 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou sont intolérants à au moins un AINS, et qui en plus n'auraient pas répondu au traitement par un ARMM. Dans la plus grande des 2 études, 315 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive (définie comme répondant à au moins 2 des 3 critères suivants : 1) un score  $\geq 4$  cm à l'indice BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]), 2) un score  $\geq 40$  mm à l'ÉVA (échelle visuelle analogique) pour l'ensemble des dorsalgies, et 3) des raideurs matinales d'une durée  $\geq 1$  heure). Le paramètre d'efficacité primaire était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 (réponse mesurée au moyen des critères d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante [*Assessment in Ankylosing Spondylitis*]) à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient notamment : les réponses ASAS 5/6, ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70 et ASAS – rémission partielle, ainsi que les indices BASMI (indice de Bath de mobilité rachidienne des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*]), MASES (indice de Maastricht d'enthésite des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*]) et BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]). La période à double insu était suivie d'une phase ouverte au cours de laquelle les patients ont reçu HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée pendant une période supplémentaire pouvant aller jusqu'à 80 semaines.

#### **Résultats des études**

##### **Réponse clinique**

Les résultats de l'étude M03-607 ont montré une réduction statistiquement significative des signes et des symptômes des patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont été traités par HUMIRA, comparativement au placebo. Des améliorations significatives de la valeur des mesures de l'activité de la maladie ont été observées à la semaine 2 et se sont maintenues pendant 24 semaines, comme en témoignent les résultats présentés à la et au **Tableau 35**.

Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale ont participé à la plus grande des 2 études (n = 11). Les réponses obtenues chez ces patients étaient semblables à celles obtenues chez les patients qui ne présentaient pas d'ankylose complète.

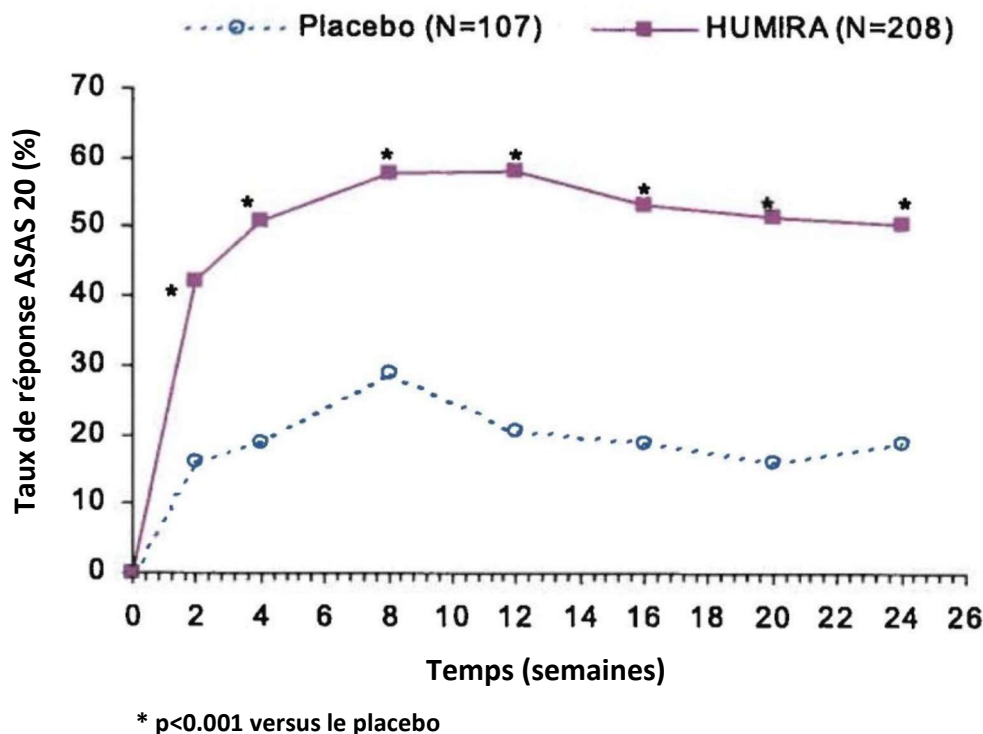


Figure 3. Taux de réponse ASAS 20 à chaque visite de l'étude M03-607

À la semaine 12, le taux de réponse ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 chez les patients qui ont reçu HUMIRA était respectivement de 58, 38 et 23 %, comparativement à 21, 10 et 5 %, respectivement, chez les patients qui ont reçu le placebo ( $p < 0,001$ ). À la semaine 24, le taux de réponse ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 était de 51, 35 et 24 %, respectivement, chez les patients qui ont reçu HUMIRA, comparativement à 19, 11 et 8 %, respectivement, chez ceux qui ont reçu le placebo ( $p < 0,001$ ). Ces résultats se sont maintenus chez les patients qui ont reçu HUMIRA dans la phase ouverte de 52 semaines.

Dans une analyse des données de sous-groupes par région, on a observé une différence entre les groupes HUMIRA et placebo pour ce qui est du taux de réponse ASAS 20, de 21,7 % pour les patients des États-Unis et de 50,9 % pour ceux de l'Union européenne. Cette différence est attribuable au taux de réponse ASAS 20 observé chez les patients qui ont reçu le placebo (33,3 % pour les patients des États-Unis vs 10,2 % pour ceux de l'Union européenne). Cependant, le taux de réponse ASAS 20 chez les patients qui ont reçu HUMIRA était de 55 et de 61,1 % pour les patients des États-Unis et ceux de l'Union européenne, respectivement.

Un faible degré d'activité de la maladie (défini comme un score  $< 20$  [sur une échelle de 0 à 100 mm] pour chacun des 4 critères de réponse ASAS) a été observé à la semaine 24 chez 22 % des patients qui ont reçu HUMIRA, comparativement à 6 % des patients qui ont reçu le placebo ( $p < 0,001$ ).

D'autres paramètres d'évaluation secondaires et d'évaluation de l'efficacité ont été utilisés, comme la réponse ASAS 5/6, la réponse ASAS 40, l'indice BASMI (mobilité rachidienne),



l'indice MASES (enthésites) et l'indice BASDAI (mesure de l'activité de la maladie) et ont révélé des résultats significatifs sur le plan statistique aux semaines 12 et 24.

**Tableau 35. Éléments de définition de l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude M03-607**

Paramètres	Placebo n = 107		HUMIRA n = 208	
	Valeur de départ moyenne	Valeur moyenne à la semaine 24	Valeur de départ moyenne	Valeur moyenne à la semaine 24
Critères de réponse ASAS 20*				
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient <sup>a</sup>	65	60	63	38
Ensemble des dorsalgies	67	58	65	37
Inflammation <sup>b</sup>	6,7	5,6	6,7	3,6
Score BASFI	56	51	52	34
Score BASDAI*	6,3	5,5	6,3	3,7
Taux de CRP*	2,2	2	1,8	0,6

<sup>a</sup> Pourcentage de sujets présentant une amélioration d'au moins 20 % et de 10 points sur l'échelle visuelle analogique (ÉVA), où 0 = « meilleurs résultats » et 100 = « pires résultats »

<sup>b</sup> moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI

\* valeur de  $p < 0,001$  statistiquement significative pour toutes les comparaisons entre HUMIRA et le placebo à la semaine 24. Définitions : BASFI = Indice de Bath de capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (« *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* »); BASDAI = Indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante (« *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* »); CRP = protéine C réactive (mg/dL)

Des résultats similaires (qui ne sont pas tous statistiquement significatifs) ont été observés dans la 2<sup>e</sup> étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo menée chez 82 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (étude M03-606).

Les patients traités par HUMIRA ont obtenu une amélioration significativement supérieure sur le plan statistique par rapport aux valeurs de départ pour ce qui est du score au questionnaire sur la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (ASQoL) (-3,15 vs -0,95,  $p < 0,001$ ) et du score au sommaire des aspects physiques du questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36) (6,93 vs 1,55,  $p < 0,001$ ), comparativement aux patients qui ont reçu le placebo, à la semaine 12; cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24.

#### 14.6.4 Maladie de Crohn

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de doses multiples d'HUMIRA ont été évaluées chez plus de 1500 patients adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive (score à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index* – CDAI]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ) dans le cadre d'études à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo. Les patients pouvaient prendre en concomitance des aminosalicyles, des corticostéroïdes et (ou) des immunomodulateurs à des doses stables et

80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

Le **Tableau 36** résume les études cliniques comparatives et le **Tableau 37** résume les études cliniques ouvertes ayant été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive.

**Tableau 36. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-403 (MC I)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo ayant évalué l'administration de différentes doses d'HUMIRA chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	HUMIRA, 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2; ou HUMIRA, 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2; ou HUMIRA, 40 mg à la semaine 0 suivis de 20 mg à la semaine 2	225	39 ± 12 (18 à 74)	55,6
		Placebo	74	37 ± 13 (19 à 74)	50,0
		Sous-cutanée 4 semaines			
M04-691 (MC II)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab	HUMIRA, 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2.	159	39,4 ± 11,9 (19 à 75)	68,6
		Placebo	166	37,4 ± 11,9 (18 à 75)	60,8
		Sous-cutanée 4 semaines			
M02-404 (MC III)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	<u>Phase ouverte de l'étude :</u> HUMIRA, 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2			
		<u>Après répartition aléatoire (semaine 4) :</u>			
		HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	260	36,8 ± 11,5 (17 à 73)	62,7
		HUMIRA, 40 mg q 1 sem.	257	37,8 ± 12,1 (18 à 75)	61,1
		Placebo	261	36,9 ± 11,4 (18 à 75)	62,1
	Sujets non répartis de façon aléatoire	76	36,1 ± 13,6 (19 à 75)	60,5	

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
		Sous-cutanée 56 semaines			
M05-769 (MC VI)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Les patients ont reçu HUMIRA en traitement d'induction en mode ouvert à raison de 160/80 mg aux semaines 0 et 2, puis ont été stratifiés selon leur réponse au traitement pour recevoir HUMIRA à raison de 40 mg q 2 sem. ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu HUMIRA à raison de 40 mg q 2 sem. pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines.			
		HUMIRA q 2 sem.	64	37 (18 à 74)	62,5
		Placebo	65	37 (18 à 67)	63,1

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; TNF = facteur de nécrose tumorale

**Tableau 37. Résumé des études cliniques ouvertes étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-433 (MC IV)	Phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo M02-403	Les patients ont reçu HUMIRA en mode ouvert à raison de 40 mg au début de l'étude (semaine 0) et à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été assignés à l'un des 3 groupes de traitement en double insu (HUMIRA q 2 sem. ou q 1 sem. ou un placebo) ou au groupe HUMIRA q 2 sem. administré en mode ouvert, selon qu'ils étaient ou non en rémission au début de l'étude. Après un an (semaine 56), les patients ont amorcé la phase de prolongation à long terme d'une durée allant jusqu'à plus de 5 ans (incluant la période de l'étude M02-403); les patients ayant reçu le traitement en double insu sont passés au traitement par HUMIRA q 2 sem.			

		en mode ouvert et ceux ayant reçu le traitement en mode ouvert ont poursuivi le traitement en mode ouvert. Tous les patients	276	39 (18 à 74)	54,7
M04-690 (MC V)	Phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo M04-691 ou M02-404	Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en double insu ont été assignés au groupe HUMIRA administré en mode ouvert à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie q 2 sem. ou q 1 sem. Cohorte de l'étude M02-404  Cohorte de l'étude M04-691	467  310	Tous  38 (17 à 75)	Tous  62,4

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

### **Description des études cliniques**

L'induction d'une rémission clinique (score CDAI < 150) a été évaluée dans le cadre des études M02-403 et M04-691.

Dans le cadre de l'étude M02-403, 299 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF ont été répartis de façon aléatoire dans 1 des 4 groupes de traitement suivants : placebo aux semaines 0 et 2; HUMIRA administré à raison de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2; HUMIRA administré à raison de 80 mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2; et HUMIRA administré à raison de 40 mg à la semaine 0 et de 20 mg à la semaine 2.

Dans le cadre de l'étude M04-691, 325 patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab ont reçu, selon une répartition aléatoire, soit 160 mg d'HUMIRA à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit un placebo aux semaines 0 et 2.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans le cadre de l'étude M02-404.

Pendant la phase ouverte de l'étude M02-404, 854 patients ont reçu 80 mg d'HUMIRA à la semaine 0 et 40 mg d'HUMIRA à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été stratifiés selon leur réponse au traitement et leur utilisation antérieure d'anti-TNF et ils ont été répartis de façon aléatoire dans 1 des 3 groupes de traitement suivants administré en double insu : HUMIRA à 40 mg toutes les 2 semaines, HUMIRA à 40 mg toutes les semaines ou placebo. L'étude a duré 56 semaines en tout. Les patients qui présentaient une réponse clinique (diminution du score CDAI  $\geq$  70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément des patients qui ne répondaient pas au traitement à la semaine 4. L'arrêt progressif de la prise de corticostéroïdes était autorisé à partir de la huitième semaine.

L'étude M05-769 a servi à évaluer la cicatrisation de la muqueuse chez 135 patients qui ont reçu HUMIRA en traitement d'induction en mode ouvert administré à raison de 160/80 mg aux

semaines 0 et 2, puis qui ont été stratifiés selon leur réponse au traitement pour recevoir HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines.

## Résultats des études

### Réponses cliniques

#### Études M02-403 et M04-691

Un pourcentage significativement plus élevé de patients sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique à la semaine 4 dans les groupes qui recevaient HUMIRA à raison de 160 mg/80 mg, comparativement aux patients qui recevaient le placebo, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF (étude M02-403) que chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab (étude M04-691) (

Tableau 38 et Tableau 39, respectivement).

Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique grâce au traitement d'induction par HUMIRA administré à raison de 160 mg/80 mg était plus élevé chez les patients qui prenaient des corticostéroïdes que chez ceux qui n'en prenaient pas.

**Tableau 38. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (étude M02-403) (pourcentage de patients)**

Réponse		Placebo n = 74	HUMIRA 160 mg/80 mg n = 76
Semaine 4	Rémission clinique	12 %	36 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		23,4 (10,3 à 36,4)
	Réponse clinique (RC-100)	24 %	49 %**
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		24,4 (9,5 à 39,3)
	Réponse clinique (RC-70)	34 %	58 %**
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %]		24,1 (8,6 à 39,6)

Toutes les valeurs p correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre HUMIRA et le placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

a. Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant HUMIRA et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

Définitions : IC = intervalle de confiance; Rémission clinique = score CDAI < 150; Réponse clinique 100 (RC-100) et réponse clinique 70 (RC-70) = diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points et d'au moins 70 points, respectivement.

**Tableau 39. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691) (pourcentage de patients)**

Réponse		Placebo n = 166	HUMIRA 160 mg/80 mg n = 159
Semaine 4	Rémission clinique Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)	7 %	21 %* 14,2 (6,7 à 21,6)
	Réponse clinique (RC-100) Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)	25 %	38 %** 13,7 (3,7 à 23,7)
	Réponse clinique (RC-70) Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)	34 %	52 %** 17,8 (7,3 à 28,4)

Toutes les valeurs p correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre HUMIRA et le placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

a. Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant HUMIRA et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

Définitions : IC = intervalle de confiance; Rémission clinique = score CDAI < 150; Réponse clinique 100 (RC-100) et réponse clinique 70 (RC-70) = diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points et d'au moins 70 points, respectivement.

Le **Tableau 40** présente les taux de rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab.

**Tableau 40. Rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691)**

Facteurs prédictifs de départ		Placebo n = 166	HUMIRA 160 mg/80 mg n = 159
Utilisation de corticostéroïdes		3/73 (4,1)	18/55 (32,7)
Non-utilisation de corticostéroïdes		9/93 (9,7)	16/104 (15,4)
Utilisation d'aminosalicylates		6/60 (10,0)	6/45 (13,3)
Non-utilisation d'aminosalicylates		6/106 (5,7)	28/114 (24,6)
Score CDAI	≤ 300	8/81 (9,9)	24/75 (32,0)
	> 300	4/85 (4,7)	10/84 (11,9)

Définition : CDAI = indice d'activité de la maladie de Crohn

### Étude M02-404

À la semaine 4, 58 % (499/854) des patients avaient obtenu une réponse clinique et ont été évalués dans le cadre de l'analyse primaire; 48 % d'entre eux avaient déjà reçu d'autres anti-TNF. Parmi les patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 4, un pourcentage significativement plus élevé sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique aux semaines 26 et 56 dans les groupes recevant le traitement d'entretien par

HUMIRA, comparativement au groupe recevant le placebo (**Tableau 41**).

**Tableau 41. Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) (étude M02-404)**

Réponse		Placebo n = 170	HUMIRA 40 mg q 2 sem. n = 172	HUMIRA 40 mg q 1 sem. n = 157
Semaine 26	Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		22,5 (13,2 à 31,7)	29,4 (19,8 à 39,1)
	Réponse clinique (RC-100)	27 %	52 %*	52 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		25,3 (15,3 à 35,3)	25,8 (15,5 à 36,0)
	Réponse clinique (RC-70)	28 %	54 %*	56 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		25,8 (15,8 à 35,9)	27,8 (17,5 à 38,1)
Semaine 56	Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		24,3 (15,6 à 32,9)	29,6 (20,5 à 38,7)
	Réponse clinique (RC-100)	17 %	41 %*	48 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		24,8 (15,6 à 34,0)	31,3 (21,7 à 40,9)
	Réponse clinique (RC-70)	18 %	43 %*	49 %*
	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)		25,4 (16,9 à 34,7)	31,4 (21,7 à 41,1)

\* p < 0,001 (HUMIRA vs placebo; comparaison par paires des proportions entre HUMIRA et le placebo)

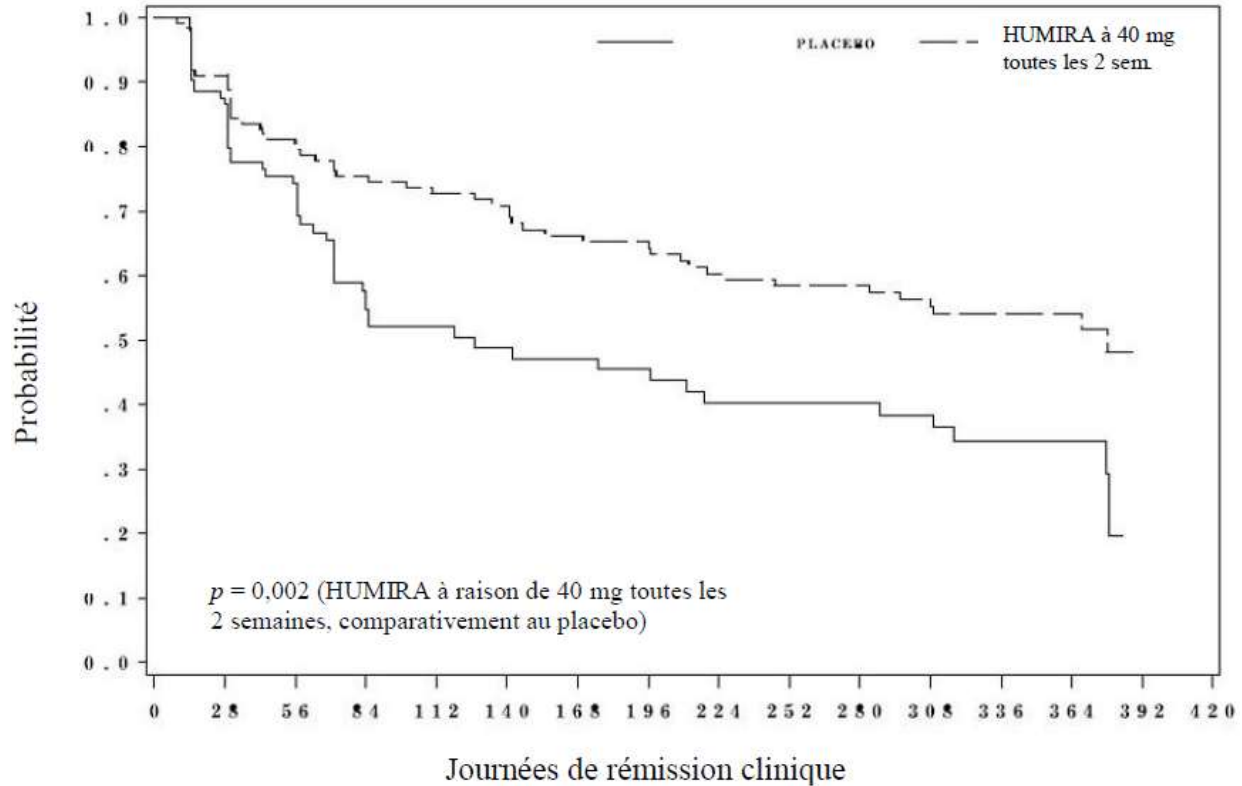
a. Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant HUMIRA et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

Définitions : IC = intervalle de confiance; q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; Rémission clinique = score CDAI < 150. Réponse clinique 100 (RC-100) et réponse clinique 70 (RC-70) = diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points et d'au moins 70 points, respectivement.

Un plus grand pourcentage de patients ont obtenu une rémission et ont pu cesser de prendre des corticostéroïdes pendant au moins 90 jours dans les groupes recevant un traitement d'entretien par HUMIRA, comparativement au groupe recevant le placebo, à la semaine 26 (HUMIRA toutes les 2 semaines : 19 %; HUMIRA toutes les semaines : 15 %; placebo : 3 %; p < 0,02) et à la semaine 56 (HUMIRA toutes les 2 semaines : 29 %; HUMIRA toutes les semaines : 20 %; placebo : 5 %; p < 0,01).

Dans le cadre de l'étude M02-404, 117 patients présentaient au moins une fistule avec écoulement à la visite marquant le début de l'étude et à la visite de sélection. Parmi ces derniers, 23 patients sur 70 dans les groupes HUMIRA (2 schémas posologiques), comparativement à 6 patients sur 47 dans le groupe placebo, ne présentaient pas de fistule avec écoulement lors des 2 derniers examens.

Parmi les patients qui répondaient au traitement à la semaine 4 et qui ont obtenu une rémission pendant l'étude, les patients recevant le traitement d'entretien par HUMIRA ont maintenu une rémission significativement plus longtemps, comparativement aux patients qui recevaient le placebo (**Figure 4**).



**Figure 4. Journées où les patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 4 (phase d'induction) étaient en rémission dans le cadre de l'étude M02-404**

Certains patients dont la réponse au traitement par une dose 40 mg toutes les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration d'HUMIRA à raison de 40 mg toutes les semaines. Les données provenant de l'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) de l'étude M02-404 confirment que l'augmentation de la fréquence d'administration d'HUMIRA pourrait permettre aux patients d'obtenir à nouveau une réponse clinique. Cette analyse comprenait les patients qui répondaient initialement au traitement par HUMIRA administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, mais qui ont cessé de répondre au traitement. Parmi les patients qui répondaient au traitement à la semaine 4, qui étaient en rémission à la semaine 12, qui n'ont pas maintenu cette rémission (après la semaine 12) et chez qui la fréquence d'administration d'HUMIRA a été augmentée à raison de 40 mg toutes les semaines (n = 14), 71 % (10/14) ont obtenu à nouveau une rémission clinique, dans un délai médian de 9 semaines.

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par HUMIRA à la semaine 4 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 4 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

Les symptômes, le bien-être général et les capacités fonctionnelles ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease*



*Questionnaire – IBDQ*). Le traitement par HUMIRA a entraîné des améliorations statistiquement significatives du score IBDQ total, qui sert à évaluer les symptômes intestinaux, les symptômes généraux, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social, comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ) à la semaine 4 des études M02-403 et M04-691 et aux semaines 26 et 56 de l'étude M02-404.

### Étude M05-769

Une étude avec examen endoscopique ( $n = 135$ ) a permis d'évaluer les taux de cicatrisation de la muqueuse chez les patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ont reçu après répartition aléatoire HUMIRA ou un placebo. Après 8 semaines de traitement (semaine 12 de l'étude), bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs ( $p = 0,056$ ), on a observé une tendance à des taux de cicatrisation plus élevés chez les sujets qui avaient reçu HUMIRA que chez ceux qui avaient reçu le placebo (cicatrisation de la muqueuse chez 27,4 % (17/62) des sujets ayant reçu HUMIRA, comparativement à chez 13,1 % (8/61) des sujets ayant reçu le placebo. Dans cette étude, les sujets du groupe placebo ont reçu HUMIRA en traitement d'induction en mode ouvert.

#### 14.6.5 Colite ulcéreuse

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de doses multiples d'HUMIRA ont été évaluées chez des patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12 sur une échelle de 0 à 12 points, avec un sous-score à l'endoscopie de 2 à 3 sur une échelle de 0 à 3) malgré un traitement concomitant ou antérieur par des immunosuppresseurs, comme des corticostéroïdes, de l'azathioprine ou de la 6-MP, dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826 et M06-827) et d'une étude de prolongation ouverte. Dans les études M06-826 et M06-827, on a recruté des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, alors que l'étude M06-827 permettait également la participation de patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par des anti-TNF. En tout, 40 % des patients inscrits à l'étude M06-827 avaient déjà utilisé un autre anti-TNF.

L'emploi concomitant de doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et (ou) d'immunomodulateurs était permis. Dans les études M06-826 et M06-827, les patients recevaient des aminosalicylates (69 %), des corticostéroïdes (59 %) et (ou) de l'azathioprine ou de la 6-MP (37 %) au début de l'étude. Dans les 2 études, 92 % des patients ont continué de recevoir au moins un de ces médicaments.

Le **Tableau 42** résume les études cliniques comparatives et le **Tableau 43** résume l'étude clinique ouverte qui ont été menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

**Tableau 42. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA chez des patients atteints de colite ulcéreuse**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M06-826	À répartition	HUMIRA, 160 mg à la	223*	38 ± 13	38,1

(CU I) (ULTRA I)	aléatoire, à double insu (semaines 0 à 8), comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et suivie d'une phase de prolongation ouverte (semaines 8 à 52) chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	semaine 0, 80 mg à la semaine 2, et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4		(18 à 75)	
		HUMIRA, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 2	130	42 ± 14 (18 à 75)	40,0
		Placebo	222*	40 ± 13 (18 à 74)	37,4
		Sous-cutanée 52 semaines			
M06-827 (CU II) (ULTRA II)	À répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien	HUMIRA, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4	248	40 ± 12 (18 à 72)	42,7
		Placebo	246	41 ± 13 (18 à 79)	38,2
		Sous-cutanée 52 semaines			

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

\* 130 sujets ont été répartis de façon aléatoire pour l'analyse d'efficacité primaire

**Tableau 43. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints de colite ulcéreuse**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M10-223 (CU III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M06-826 et M06-827	Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en double insu ont été assignés au groupe adalimumab administré à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie, soit l'adalimumab à raison de 40 mg q 2 sem. ou q 1 sem.  Sous-cutanée Jusqu'à 292 semaines	498	42 ± 13 (19 à 76)	36,9

## Description des études cliniques

L'induction d'une rémission clinique (définie par un score Mayo  $\leq 2$  sans sous-score individuel  $> 1$ ) à la semaine 8 a été évaluée dans l'étude M06-826 dans le cadre de laquelle on a réparti de façon aléatoire 390 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF dans l'un des 3 groupes de traitement aux fins d'analyse de l'efficacité primaire. Les sujets du groupe placebo ont reçu un placebo aux semaines 0, 2, 4 et 6. Les patients du groupe HUMIRA 160/80 ont reçu 160 mg d'HUMIRA à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, et ceux du groupe HUMIRA 80/40 ont reçu 80 mg d'HUMIRA à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des 2 groupes HUMIRA ont reçu 40 mg d'HUMIRA toutes les 2 semaines (q 2 sem.). La rémission clinique a été évaluée à la semaine 8.

L'induction d'une rémission clinique à la semaine 8, la rémission clinique à la semaine 52 et le maintien d'une rémission clinique (défini comme une rémission clinique observée aux semaines 8 et 52) ont été étudiées dans l'étude M06-827 dans le cadre de laquelle on a réparti de façon aléatoire 518 patients pour recevoir soit HUMIRA à raison de 160 mg à la semaine 0, suivis de 80 mg à la semaine 2 et de 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4 jusqu'à la semaine 50, soit un placebo à compter de la semaine 0 et q 2 sem. jusqu'à la semaine 50. La réduction progressive de la dose de corticostéroïdes était permise à compter de la semaine 8.

## Résultats des études

### *Réponses cliniques*

On a observé, à la fois dans l'étude M06-826 et dans l'étude M06-827, qu'une plus grande proportion de sujets avaient obtenu une rémission clinique avec le traitement d'induction par HUMIRA administré à raison de 160/80 mg, comparativement au placebo, à la semaine 8 (**Tableau 44**). Dans l'étude M06-826, aucune différence statistiquement significative dans le taux de rémission clinique n'a été observée entre le groupe HUMIRA 80/40 mg et le groupe placebo à la semaine 8 et aucune différence statistiquement significative dans la réponse clinique ou la cicatrisation de la muqueuse n'a été observée entre le groupe HUMIRA 160/80 mg et le groupe placebo à la semaine 8. Une réponse clinique à la semaine 8 a été obtenue chez 54,6 % (71/130) des sujets du groupe HUMIRA 160/80 mg et par 44,6 % (58/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 10 % entre les traitements (IC à 95 % : -2,1 à 22,1). La cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8 a été obtenue chez 46,9 % (61/130) des sujets du groupe HUMIRA et chez 41,5 % (54/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 5,4 % entre les traitements (IC à 95 % : -6,7 à 17,4).

Dans l'étude M06-827, la rémission clinique à la semaine 52, qui était un paramètre d'évaluation principal conjoint, et a été obtenue chez 17,3 % (43/248) des sujets du groupe HUMIRA et chez 8,5 % (21/246) de ceux du groupe placebo. Le maintien de la rémission clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 8,5 % (21/248) des sujets du groupe HUMIRA et chez 4,1 % (10/246) de ceux du groupe placebo. Parmi les sujets traités par HUMIRA qui étaient en rémission à la semaine 8, 51 % (21/41) étaient toujours en rémission à la semaine 52. Dans le groupe HUMIRA, 46,8 % (116/248) des sujets sont passés directement à la phase ouverte de l'étude à cause de l'absence de réponse, comparativement à

54,9 % (135/246) des sujets du groupe placebo. Durant la phase à double insu, 5,6 % (14/248) des sujets du groupe HUMIRA et 7,7 % (19/246) des sujets du groupe placebo se sont retirés de l'étude sans évaluation finale pour des raisons non liées à la colite ulcéreuse (raisons autres qu'un manque d'efficacité ou événements indésirables liés à la colite). Dans le groupe HUMIRA, 79 (31,9 %) sujets ont effectué les visites des semaines 8 et 52, comparativement à 56 (22,8 %) dans le groupe placebo.

À la semaine 8 et à la semaine 52, une réponse clinique a été obtenue chez 50,4 % (125/248) et 30,2 % (75/248) des sujets du groupe HUMIRA et chez 34,6 % (85/246) et 18,3 % (45/246) des sujets du groupe placebo, respectivement, avec une différence entre les traitements de 15,9 % (IC à 95 % : 7,0 à 24,2) et de 11,9 % (IC à 95 % : 4,3 à 19,2), respectivement. Le maintien de la réponse clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 23,8 % (59/248) des sujets du groupe HUMIRA et chez 12,2 % (30/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 11,6 % entre les traitements (IC à 95 % : 4,7 à 18,1).

La cicatrisation de la muqueuse (amélioration au niveau de la muqueuse objectivée à l'endoscopie) aux semaines 8 et 52 a été obtenue chez 41,1 % (102/248) et 25,0 % (62/248) des sujets du groupe HUMIRA et chez 31,7 % (78/246) et 15,4 % (38/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence entre les traitements de 9,4 % (IC à 95 % : 0,8 à 17,6) et de 9,6 % (IC à 95 % : 2,3 à 16,4), respectivement. Le maintien de la cicatrisation de la muqueuse (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 18,5 % (46/248) des sujets du groupe HUMIRA et chez 10,6 % (26/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 8,0 % entre les traitements (IC à 95 % : 1,6 à 14,0).

Dans le groupe HUMIRA, 13,3 % (20/150) des sujets qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude ont pu interrompre leur corticothérapie avant la semaine 52 et obtenir une rémission à la semaine 52, comparativement à 5,7 % (8/140) dans le groupe placebo.

**Tableau 44. Études M06-826 et M06-827 : Résumé des résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal, aux paramètres d'évaluation principaux conjoints ordonnés et aux paramètres d'évaluation secondaires ordonnés**

Analyse <sup>a</sup>	Placebo	Adalimumab 160/80/40	Différence dans les traitements (IC à 95 %)
<b>Étude M06-826</b>	<b>n = 130</b>	<b>n = 130</b>	
<b>Paramètre d'évaluation principal</b>			
Rémission clinique à la semaine 8	9,2 %	18,5 %*	9,2 (0,9 à 17,6)
<b>Étude M06-827</b>	<b>n = 246</b>	<b>n = 248</b>	
<b>Paramètres d'évaluations principaux conjoints ordonnés</b>			
1. Rémission à la semaine 8	9,3 %	16,5 %*	7,2 (1,2 à 12,9)
2. Rémission à la semaine 52	8,5 %	17,3 %*	8,8 (2,8 à 14,5)

Remarque : D'après la méthode de l'imputation des valeurs aux non-répondeurs, toutes les valeurs manquantes relatives à la rémission ont été considérées comme une absence de rémission. Les sujets qui sont passés directement au traitement par l'adalimumab en mode ouvert ont été considérés comme n'ayant pas obtenu de rémission au moment du passage à ce traitement et après.

Rémission clinique d'après le score Mayo : score Mayo  $\leq$  2 sans sous-score individuel  $>$  1

Le score Mayo comprend 4 sous-scores (sous-scores pour la fréquence des selles, les rectorragies, les résultats à l'endoscopie et l'évaluation globale par le médecin). Les scores Mayo vont de 0 à 12.

\*  $p < 0,05$  pour HUMIRA, comparativement au placebo, d'après la comparaison par paires des proportions entre HUMIRA et le placebo

Dans le sous-groupe de patients de l'étude M06-827 ayant déjà reçu des anti-TNF, la différence entre les traitements relative au taux d'induction d'une rémission clinique était inférieure à ce que l'on a observé dans l'ensemble de la population à l'étude, et la différence entre les traitements pour l'obtention du maintien de la rémission clinique et d'une rémission clinique à la semaine 52 semblait être similaire à ce que l'on a observé dans l'ensemble de la population à l'étude.

#### 14.6.6 Hidradénite suppurée

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire menées chez des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentaient une intolérance à un traitement antibiotique à action générale ou chez qui ce type de traitement était contre-indiqué. Les patients ayant participé à ces 2 études étaient atteints d'hidradénite suppurée de stade II ou III selon la classification de Hurley et présentaient au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires. Le **Tableau 45** résume les études cliniques menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive.

**Tableau 45. Résumé des études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de l'hidradénite suppurée**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (% de femmes)
M11-313 (PIONEER I)	Comparative avec placebo, à double insu, à répartition aléatoire, 2 périodes de traitement	<p><u>Période A – 12 semaines</u> HUMIRA, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg q 1 sem. de la semaine 4 à la semaine 11;</p> <p>Placebo</p> <p><u>Période B – 24 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 1 sem.;</p> <p>HUMIRA, 40 mg q 2 sem.;</p> <p>Placebo</p> <p>Sous-cutanée 36 semaines</p>	307	37,0 (18 à 67)	63,8
M11-810 (PIONEER II)	Comparative avec placebo, à double insu, à répartition aléatoire,	<p><u>Période A – 12 semaines</u> HUMIRA, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg q 1 sem. de la semaine 4 à la semaine 11;</p>	326	35,5 (18 à 69)	67,8

	2 périodes de traitement	Placebo  <u>Période B – 24 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 1 sem.;  HUMIRA, 40 mg q 2 sem.;  Placebo  Sous-cutanée 36 semaines			
--	--------------------------	---	--	--	--

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

### Description des études cliniques

Les 2 études comprenaient une période de traitement initiale à double insu d'une durée de 12 semaines (période A) et une période de traitement subséquente à double insu d'une durée de 24 semaines (période B). Pendant la période A, les patients ont reçu un placebo ou HUMIRA à raison d'une dose initiale de 160 mg la semaine 0, de 80 mg la semaine 2 et de 40 mg q 1 sem. à compter de la semaine 4 et jusqu'à la semaine 11. Après 12 semaines de traitement, les patients qui avaient reçu HUMIRA pendant la période A ont été à nouveau répartis aléatoirement au début de la période B dans l'un des 3 groupes de traitement possibles, soit HUMIRA à raison de 40 mg q 1 sem., HUMIRA à raison de 40 mg q 2 sem. ou un placebo, de la semaine 12 à la semaine 35. Pendant la période B, les patients affectés aléatoirement au groupe recevant le placebo pendant la période A ont reçu HUMIRA à raison de 40 mg q 1 sem. (étude M11-313) ou un placebo (étude M11-810) à l'insu. La répartition aléatoire effectuée à la période A dans le cadre des 2 études était fonction du stade de Hurley initial (II ou III). Le stade de Hurley d'un sujet correspondait au stade de Hurley le moins bon parmi toutes les régions anatomiques touchées. La prise concomitante d'antibiotiques au début de l'étude (oui ou non) est un autre facteur pris en considération lors de la répartition aléatoire dans le cadre de l'étude M11-810.

Le principal paramètre d'évaluation des 2 études était l'obtention d'une réponse HiSCR (*hidradenitis suppurativa clinical response* ou réponse clinique au traitement de l'hidradénite suppurée) à la semaine 12. La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules avec écoulement ont été évaluées au moyen de la réponse HiSCR (qui se définit comme une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules avec écoulement, par rapport au nombre initial). L'atténuation de la douleur cutanée attribuable à l'hidradénite suppurée a été évaluée à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique à 11 points chez les patients ayant obtenu un score initial d'au moins 3 au moment de leur admission à l'étude.

La majorité des patients étaient de sexe féminin, obèses ( $\geq 90$  kg,  $IMC \geq 30$ ), fumeurs et atteints d'hidradénite suppurée depuis plus de 9 ans. Leur score moyen de Sartorius modifié s'élevait à 131,6, le nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires était de 12,8 et le nombre de fistules avec écoulement, de 3,8.

Les patients qui participaient aux études M11-313 et M11-810 ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte, l'étude M12-555, dans le cadre de laquelle HUMIRA a été administré à raison de 40 mg q 1 sem. L'étude M12-555 visait à déterminer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab chez des sujets atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, pendant une période d'au moins 60 semaines.

Les patients ont utilisé quotidiennement un nettoyant antiseptique topique tout au long des 3 études.

## **Résultats des études**

### *Réponses cliniques*

#### Études M11-313 et M11-810

Pendant la période A des études M11-313 et M11-810 effectuées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, une proportion plus grande et statistiquement significative de patients ayant reçu d'adalimumab à raison de 40 mg q 1 sem. a obtenu réponse HiSCR à la semaine 12, comparativement aux patients du groupe placebo. Les résultats sont illustrés au **Tableau 46**.

**Tableau 46. Réponse clinique à la semaine 12 (études M11-313 et M11-810)**

Paramètre d'évaluation	M11-313 (PIONEER I)		M11-810 (PIONEER II)	
	Placebo	HUMIRA 40 mg q 1 sem.	Placebo	HUMIRA 40 mg q 1 sem.
Réponse HiSCR	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)
Différence (IC à 95 %) <sup>a</sup>	15,9 % (5,3 % à 26,5 %)		31,5 % (20,7 % à 42,2 %)	
Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	0,003		< 0,001	

a. L'IC à 95 % pour la différence ajustée en fonction des strates a été calculée en fonction de l'extension du test statistique de Mantel-Haenszel pour la comparaison entre les 2 groupes de traitement, après ajustement pour tenir compte du stade de Hurley initial (II/III) dans l'étude M11-313, et du stade de Hurley initial (II/III) et de la prise d'antibiotiques au début de l'étude (oui/non) dans l'étude M11-810.

b. La valeur de *p* a été calculée à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, après ajustement pour tenir compte du stade de Hurley initial (II/III) dans l'étude M11-313, et du stade de Hurley initial (II/III) et de la prise d'antibiotiques au début de l'étude (oui/non) dans l'étude M11-810.

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; HiSCR = Hidradenitis suppurativa clinical response (réponse clinique au traitement de l'hidradénite suppurée); IC = intervalle de confiance

À la semaine 12, une proportion significativement plus élevée de patients traités par HUMIRA dans le cadre de l'étude M11-810 a obtenu une réduction d'au moins 30 % de la douleur cutanée attribuable à l'hidradénite suppurée, comparativement aux patients du groupe placebo (45,7 % vs 20,7 %, *p* < 0,001); cette différence n'a pas été significative dans le cadre de l'étude M11-313 (27,9 % vs 24,8 %, *p* = 0,628). Pendant la période de traitement initiale de 12 semaines de l'étude M11-313, 13,7 % des patients traités par HUMIRA ont présenté des poussées de la maladie, comparativement à 35,7 % des patients du groupe placebo. Dans le cadre de l'étude M11-810, 11,0 % des patients traités par HUMIRA et 35,0 % des patients du

groupe placebo ont présenté des poussées de la maladie.

Chez les patients affectés aléatoirement au traitement par HUMIRA pendant la période A qui ont obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12 et qui ont de nouveau été répartis aléatoirement pour recevoir HUMIRA q 1 sem. (n = 52), HUMIRA q 2 sem. (n = 52) ou un placebo (n = 53), 24 patients (46,2 %), 22 patients (42,3 %) et 32 patients (60,4 %) ont arrêté le traitement avant la semaine 36, respectivement; 17 patients (32,7 %), 20 patients (38,5 %) et 27 patients (50,9 %) ont arrêté le traitement à l'étude principalement en raison d'une perte de réponse telle que définie dans le protocole.

Chez les patients qui ont obtenu une réponse au moins partielle à la semaine 12 (réduction  $\geq$  25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires) après avoir reçu HUMIRA à raison de 40 mg q 1 sem., le pourcentage de patients à avoir obtenu une réponse HiSCR à la semaine 24 a été de 57,1 % dans le groupe traité par HUMIRA à raison de 40 mg q 1 sem., de 51,4 % dans celui traité par HUMIRA à raison de 40 mg q 2 sem. et de 32,9 % dans le groupe placebo. À la semaine 36, ces pourcentages s'élevaient à 55,7 % dans le groupe traité par HUMIRA à raison de 40 mg q 1 sem., à 40,0 % dans celui traité par HUMIRA à raison de 40 mg q 2 sem. et à 30,1 % dans le groupe placebo.

#### 14.6.7 Psoriasis en plaques

##### Aspects démographiques et organisation des études

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre d'études comparatives bien conçues à répartition aléatoire et à double insu menées chez plus de 1600 patients de 18 ans et plus atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave et candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie.

Le **Tableau 47** résume les études cliniques comparatives ayant été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

**Tableau 47. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement du psoriasis**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M03-656 (Ps I)	Phase A : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave (score à l'indice PASI $\geq$ 12, surface corporelle atteinte $\geq$ 10 %); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (2:1), soit HUMIRA, soit le placebo	<u>Dose initiale</u> HUMIRA, 80 mg			
		<u>Phase A – 16 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	814	44,1 $\pm$ 13,2	32,9
		Placebo	398	45,4 $\pm$ 13,4	35,4
	<u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ayant obtenu une réponse PASI $\geq$ 75 à la semaine	<u>Phase B – 17 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	606	43,9 $\pm$ 13,2	30,7



	16 ont reçu HUMIRA				
	<u>Phase C</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo; les patients ayant maintenu une réponse PASI $\geq 75$ à la semaine 33 et ayant reçu le traitement actif pendant la phase A de l'étude ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1), soit HUMIRA, soit le placebo	<u>Phase C – 19 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 2 sem. Placebo  Sous-cutanée 52 semaines	250 240	44,3 $\pm$ 13,0 43,4 $\pm$ 13,2	29,6 25,4
M04-716 (Ps II)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec placebo et traitement de référence menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (score à l'indice PASI $\geq 10$ , surface corporelle atteinte $\geq 10$ %) qui étaient candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie et qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique	HUMIRA, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.  Placebo  MTX en capsules (de 7,5 à 25,0 mg)  Sous-cutanée et orale 16 semaines	108  53  110	42,9 $\pm$ 12,6  40,7 $\pm$ 11,4  41,6 $\pm$ 12,0	35,2  34,0  33,6
M02-528 (Ps III)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo évaluant diverses posologies d'adalimumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (surface corporelle atteinte $\geq 5$ %) n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique	HUMIRA, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.  HUMIRA, 80 mg suivis de 40 mg q 1 sem.  Placebo  Sous-cutanée 12 semaines	45  50  52	45,8 $\pm$ 11,6  43,8 $\pm$ 13,3  43,3 $\pm$ 13,1	28,9  34,0  34,6
M13-674 (Ps IV)	<u>Phase A</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis unguéal modéré à grave (atteinte modérée ou plus grave selon l'évaluation globale du médecin et l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin; un score mNAPSI pour l'ongle cible $\geq 8$ avec une surface corporelle atteinte $\geq 10$ % ou un score mNAPSI pour l'ongle cible $\geq 8$ avec un score total mNAPSI $\geq 20$ et une surface corporelle atteinte $\geq 5$ %); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1) soit HUMIRA, soit le placebo  <u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ont reçu HUMIRA	<u>Phase A – 26 semaines</u> HUMIRA, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.  Placebo  <u>Phase B – 26 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 2 sem.  Sous-cutanée 52 semaines	217	46,7 $\pm$ 12,0	15,7

---

Définitions : q 1 sem. = toutes les semaines; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; MTX = méthotrexate; PASI : indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index); mNAPSI = indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*)

---

Dans tous les groupes de traitement de l'étude M03-656, le score moyen à l'indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (PASI) était de 18,9 et les lésions étaient modérées (52,6 %), graves (41,3 %) ou très graves (6,1 %) selon l'évaluation globale du médecin pour tous les groupes de traitement.

Dans tous les groupes de traitement de l'étude M04-716, le score moyen à l'indice PASI était de 19,7 et les lésions étaient légères (0,4 %), modérées (47,8 %), graves (45,6 %) ou très graves (6,3 %) selon l'évaluation globale du médecin pour tous les groupes de traitement.

Les patients qui ont participé à toutes les études de phase II et de phase III étaient admissibles à l'étude de prolongation ouverte sur HUMIRA administré pendant une période additionnelle d'au moins 108 semaines. Durant cette étude de prolongation ouverte, 1468 patients ont reçu au moins une dose d'HUMIRA. De ce nombre, 1018 (69 %) ont reçu l'adalimumab pendant une période d'au moins 108 semaines. Certains patients de l'étude M03-656 qui ont participé à l'étude de prolongation ouverte ont pu recevoir le traitement par HUMIRA pendant une période continue de 160 semaines durant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude de prolongation. Des 233 patients de l'étude M03-656 admissibles à l'étude de prolongation ouverte, 183 (79 %) ont reçu le traitement par HUMIRA pendant une période de 160 semaines à compter de la 1<sup>re</sup> dose d'adalimumab de l'étude M03-656 jusqu'à la fin de la 1<sup>re</sup> partie de l'étude de prolongation.

## **Résultats des études**

### *Réponse clinique*

Dans les études M03-656, M04-716 et M02-528, le principal paramètre d'évaluation était l'obtention d'une réponse PASI 75 (diminution du score à l'indice PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ) à la semaine 16 pour les études M03-656 et M04-716 et à la semaine 12 pour l'étude M02-528. Les autres paramètres évalués dans le cadre de ces études étaient l'état des lésions selon l'évaluation globale du médecin et les autres réponses PASI.

Dans le cadre de l'étude M03-656, il y avait un 2<sup>e</sup> paramètre d'évaluation principal, soit la perte de réponse satisfaisante après la semaine 33 et avant ou pendant la semaine 52. On considérait que le patient ne répondait plus de façon satisfaisante au traitement s'il présentait une amélioration de moins de 50 % à l'indice PASI par rapport aux valeurs de départ et une augmentation d'au moins 6 points à l'indice PASI par rapport à la semaine 33.

Dans l'étude M03-656, la réponse au traitement par HUMIRA a été rapide et on a observé des améliorations significativement supérieures comparativement au groupe placebo pour ce qui est du pourcentage moyen d'amélioration du score PASI, des taux de réponse PASI 75 et 90, et du taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin à la semaine 4, la 1<sup>re</sup> visite de l'étude (toutes les valeurs de  $p < 0,001$ , comparativement au placebo).

Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, plus de patients ont présenté une diminution du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ à la semaine 16 dans le groupe

HUMIRA, comparativement au groupe placebo (**Tableau 48** et **Tableau 49**). Les patients qui prenaient HUMIRA ont aussi présenté des résultats supérieurs à ceux des patients qui recevaient le placebo pour d'autres paramètres cliniques pertinents : réponse PASI 90, réponse PASI 100 (correspond à la disparition complète des lésions cutanées psoriasiques) et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

Dans l'étude M04-716, les patients ayant reçu HUMIRA, selon une répartition aléatoire, ont présenté des résultats supérieurs aux patients du groupe méthotrexate pour les paramètres suivants : réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

**Tableau 48. Étude M03-656 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)**

Réponse	Placebo n = 398	HUMIRA 40 mg q 2 sem. n = 814
≥ PASI 75	6,5 %	70,9 % <sup>a</sup>
≥ PASI 90	1,8 %	45,0 % <sup>a</sup>
PASI 100	0,8 %	20,0 % <sup>a</sup>
ÉGM : lésions disparues ou minimales	4,3 %	62,2 % <sup>a</sup>

a.  $p < 0,001$ , comparativement au placebo

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines; PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis; ÉGM = évaluation globale par le médecin

**Tableau 49. Étude M04-716 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)**

Réponse	Placebo n = 53	MTX n = 110	HUMIRA 40 mg q 2 sem. n = 108
≥ PASI 75	18,9 %	35,5 %	79,6 % <sup>a, b</sup>
≥ PASI 90	11,3 %	13,6 %	51,9 % <sup>a, b</sup>
PASI 100	1,9 %	7,3 %	16,7 % <sup>c, d</sup>
ÉGM : lésions disparues ou minimales	11,3 %	30,0 %	73,1 % <sup>a, b</sup>

a.  $p < 0,001$ , comparativement au placebo

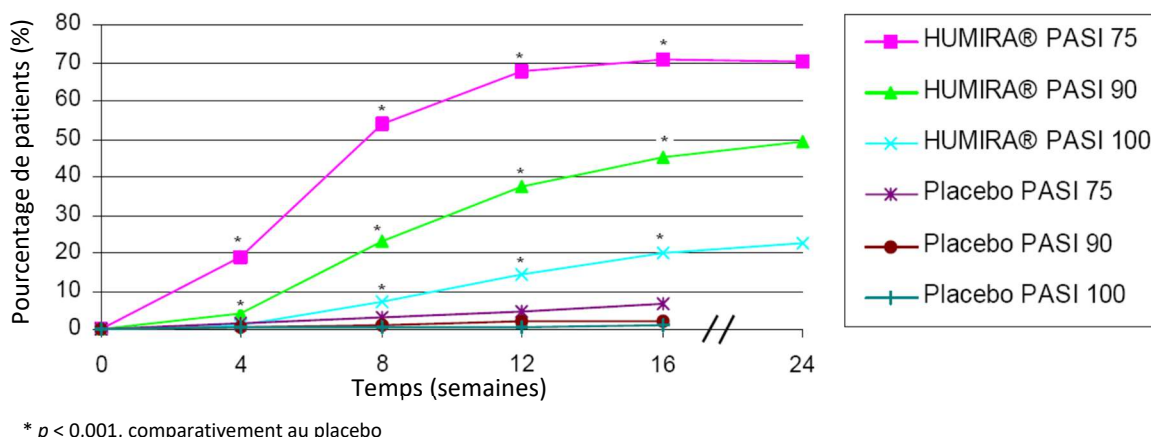
b.  $p < 0,001$ , comparativement au méthotrexate

c.  $p < 0,01$ , comparativement au placebo

d.  $p < 0,05$ , comparativement au méthotrexate

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines; MTX = méthotrexate; PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis; ÉGM = évaluation globale par le médecin

Les taux de réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 de la semaine 0 à la semaine 24 de l'étude M03-656 sont présentés à la **Figure 5**.



**Figure 5. Étude M03-656 – Taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24**

Les résultats de l'étude M02-528 ont confirmé l'efficacité d'HUMIRA démontrée dans le cadre des études M03-656 et M04-716.

Dans le cadre de l'étude M03-656, les patients qui présentaient une réponse PASI 75 et qui ont continué à recevoir HUMIRA à la semaine 33, selon une deuxième répartition aléatoire, étaient moins susceptibles de cesser de répondre de façon satisfaisante au traitement avant ou pendant la semaine 52, comparativement aux patients qui présentaient une réponse PASI 75, mais qui ont reçu le placebo à partir de la semaine 33 (4,9 %, comparativement à 28,4 %;  $p < 0,001$ ).

Un nombre total de 233 patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu HUMIRA de façon continue pendant une période de 52 semaines dans l'étude M03-656 puis ont continué à recevoir HUMIRA durant l'étude de prolongation ouverte. La proportion de patients qui ont obtenu une disparition complète des lésions cutanées (réponse PASI 100) s'est généralement maintenue jusqu'à la semaine 108 (31,8 % au début de l'étude de prolongation ouverte [ $n = 74/233$ ]; 30,1 % à la semaine 108 [ $n = 69/229$ ] [total de 160 semaines]).

Un nombre total de 94 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir HUMIRA dans l'étude M04-716 et ont continué à recevoir HUMIRA dans l'étude de prolongation ouverte. La proportion de patients dont la réponse PASI 75 s'est maintenue après une période additionnelle de 108 semaines de traitement ouvert était de 58,1 % ( $n = 54/93$ ) (total de 124 semaines).

Un nombre total de 347 patients dont la réponse au traitement était stable ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte. Le temps médian écoulé avant la récurrence (lésions devenues « modérées » ou plus graves selon l'évaluation globale du médecin) était d'environ 5 mois (IC à 95 % [127 à 146 jours]). Aucun de ces patients n'a connu de phénomène de rebond durant la période d'interruption du traitement. Un total de 76,5 % (218/285) des patients qui ont participé à la phase de reprise du traitement ont répondu au traitement (lésions « disparues » ou « minimales » selon l'évaluation globale du médecin) après 16 semaines de traitement, soit, 69,1 % (123/178)

des patients qui ont eu une récurrence et 88,8 % (95/107) des patients qui n'ont pas eu une récurrence durant la période d'interruption du traitement.

Dans l'étude de prolongation ouverte, on a augmenté la dose de 40 mg toutes les 2 semaines à 40 mg toutes les semaines chez 349 patients sur 1256 (27,8 %), à cause d'une amélioration de moins de 50 % à l'indice PASI, puis on a évalué leur réponse 12 semaines après l'augmentation de la dose, et 93 patients sur 349 (26,6 %) ont obtenu une réponse PASI 75.

Aucune étude clinique n'a porté sur l'efficacité et l'innocuité d'HUMIRA chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique accompagné à la fois d'arthrite évolutive et de psoriasis modéré à grave.

L'étude M13-674 visait à évaluer la proportion de patients chez qui les lésions psoriasiques unguéales étaient « disparues » ou « minimales », d'après une amélioration d'au moins 2 points à l'échelle de 1 à 5 de l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin et d'une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (mNAPSI ou *Modified Nail Psoriasis Severity Index*) à la semaine 26. À la semaine 26, une proportion de patients significativement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe HUMIRA a obtenu une réponse selon le paramètre « évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin » et a obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice mNAPSI (réponse mNAPSI 75), comparativement aux patients du groupe placebo (**Tableau 50**).

**Tableau 50. Étude M13-674 sur le psoriasis unguéal — Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 26**

Réponse	Placebo n = 108	HUMIRA 40 mg q 2 sem. n = 109
Lésions psoriasiques unguéales disparues ou minimales et amélioration $\geq 2$ points selon l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin	6,9 %	48,9 % <sup>a,b</sup>
Réponse mNAPSI 75 ou supérieure	3,4 %	46,6 % <sup>a,b</sup>

a.  $p < 0,001$  pour HUMIRA, comparativement au placebo

b. Dans toutes les strates, la valeur de  $p$  a été calculée à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, après ajustement pour tenir compte des strates. En présence d'une fréquence de zéro, les strates ont été abandonnées et la valeur de  $p$  a été calculée selon le test du chi carré (ou le test du chi carré ajusté selon la méthode de Campbell (2007) si l'on prévoit un nombre  $< 5$  dans une cellule).

### **Qualité de vie**

Plusieurs méthodes ont servi à évaluer les résultats du traitement du point de vue des patients. Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI) pour le psoriasis.

Dans l'étude M03-656, les patients qui recevaient HUMIRA ont présenté une amélioration considérable sur le plan clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie, de la douleur et des démangeaisons aux semaines 4 et 16, comparativement aux

patients du groupe placebo. Cette amélioration du DLQI s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

À la semaine 16 de l'étude M04-716, les patients qui recevaient HUMIRA ont présenté une amélioration considérable sur le plan clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie et des démangeaisons, comparativement aux patients qui recevaient le placebo ou le méthotrexate, et pour ce qui est de la douleur, comparativement aux patients du groupe placebo.

Dans l'étude M03-656, le questionnaire Short Form Health Survey (SF-36) a été utilisé pour évaluer la qualité de vie générale liée à la santé. Les patients traités par HUMIRA ont obtenu une amélioration significativement supérieure pour ce qui est du score au sommaire des aspects physiques et du score au sommaire des aspects mentaux du questionnaire.

#### 14.6.8 Uvéite

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (M10-877 and M10-880) et d'une étude de prolongation ouverte toujours en cours (M11-327) menées chez des patients adultes atteints de formes non infectieuses d'uvéite intermédiaire, d'uvéite postérieure ou de panuvéite (également appelée uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil), excluant les patients atteints d'uvéite antérieure isolée. Les patients ont reçu un placebo ou HUMIRA à une dose initiale de 80 mg suivis de 40 mg toutes les 2 semaines, une semaine après la dose initiale. Des doses stables concomitantes d'immunosuppresseurs non biologiques étaient permises.

Le **Tableau 51** résume les études cliniques comparatives et de prolongation ouverte ayant été menées chez des patients atteints d'uvéite.

**Tableau 51. Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA chez des patients atteints d'uvéite**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M10-877 (VISUAL I)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	HUMIRA, dose de départ de 80 mg suivie de 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 1	110	42,7 ± 15,6 (18 à 81)	53,6
		Placebo  Sous-cutanée Jusqu'à 80 semaines	107	42,6 ± 14,2 (18 à 79)	60,7
M10-880 (VISUAL II)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	HUMIRA, dose de départ de 80 mg suivie de 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 1	115	42,9 ± 12,9 (18 à 75)	57,4
		Placebo  Sous-cutanée Jusqu'à 80 semaines	111	42,2 ± 13,98 (20 à 29)	64,9

M11-327 (VISUAL III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M10-877 et M10-880 pour les patients qui avaient abandonné les études initiales parce qu'ils avaient répondu aux critères « d'échec thérapeutique » (sous-groupe présentant une uvéite évolutive) ou qui les avaient terminées sans échec thérapeutique (sous-groupe présentant une uvéite non évolutive)	HUMIRA, 40 mg q 2 sem.  Sous-cutanée Jusqu'à 362 semaines	424	43,4 ± 14,1 (19,0 à 81,0)	58,7
-------------------------	---	---	-----	------------------------------	------

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines; s.c. = sous-cutané

### Description des études cliniques

Dans les 2 études comparatives, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le « temps écoulé avant l'échec thérapeutique ». L'échec thérapeutique était défini par une issue à multiples composantes fondée sur des lésions vasculaires chorio-rétiniennes inflammatoires et (ou) rétinienne inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, le grade d'opacité du vitré et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Dans l'étude M10-877, 217 patients atteints d'une uvéite évolutive malgré une corticothérapie (prednisone par voie orale à une dose de 10 à 60 mg/jour) ont été évalués. Tous les patients ont reçu une dose normalisée de prednisone de 60 mg/jour à leur admission à l'étude, suivie d'un schéma de diminution de dose obligatoire menant à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

Dans l'étude M10-880, 226 patients atteints d'une uvéite non évolutive nécessitant une corticothérapie à long terme (prednisone par voie orale à une dose de 10 à 35 mg/jour) au départ pour maîtriser leur maladie ont été évalués. Les patients ont ensuite été soumis à un schéma de diminution de dose obligatoire menant à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

L'étude M11-327 visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'HUMIRA administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines dans le traitement de l'uvéite dans un contexte où des traitements par des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs pouvaient être, au besoin, instaurés, poursuivis ou arrêtés ou les doses, augmentées ou réduites progressivement.

### Résultats des études

#### *Réponses cliniques*

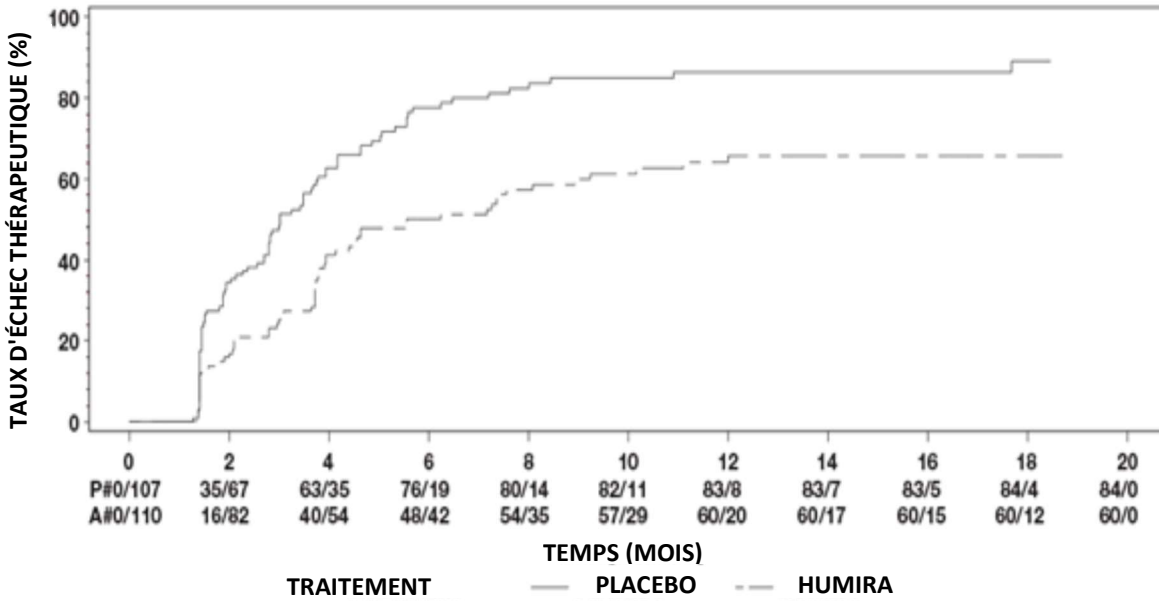
Les résultats des 2 études ont montré une réduction statistiquement significative du risque

d'échec thérapeutique chez les patients traités par HUMIRA, comparativement aux patients recevant le placebo (**Tableau 52, Figure 6, Figure 6**. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877)).

**Tableau 52. Temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans les études sur l'uvéïte**

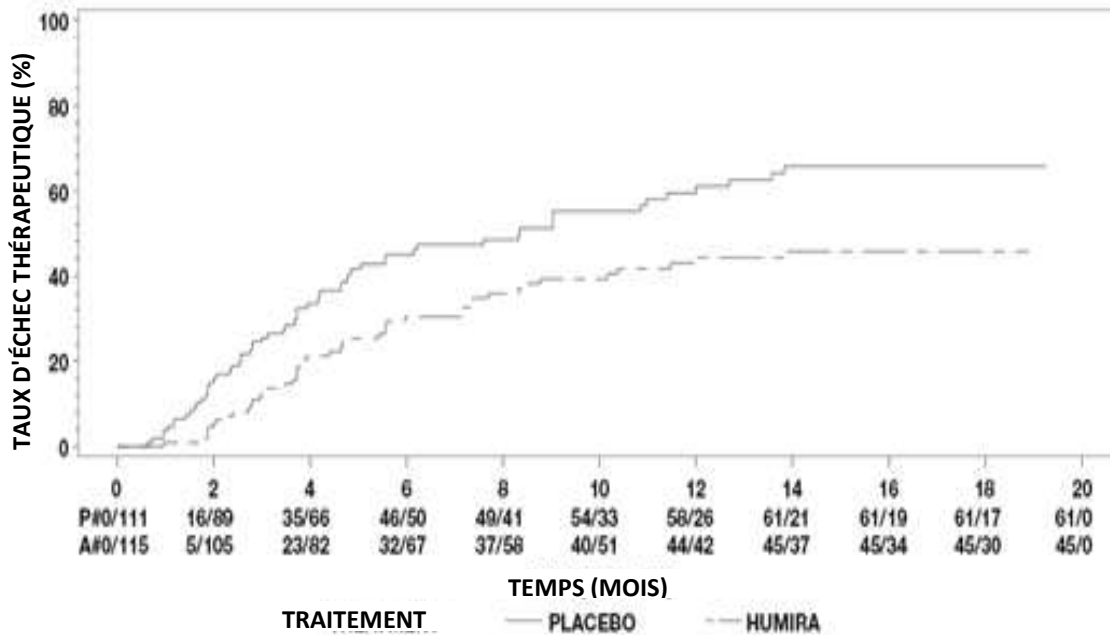
Analyse Traitement	N	Échec n (%)	Temps médian écoulé avant l'échec (semaines/mois)	RRI <sup>a</sup>	IC à 95 % pour le RRI <sup>a</sup>	Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877)</b>						
Analyse primaire (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	13,0/3,0	-	-	-
HUMIRA	110	60 (54,5)	24,4/5,6	0,50 <sup>b</sup>	0,36 à 0,70 <sup>b</sup>	< 0,001
<b>Temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 2 ou après (étude M10-880)</b>						
Analyse primaire (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	36,1/8,3	-	-	-
HUMIRA	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57 <sup>b</sup>	0,39 à 0,84 <sup>b</sup>	0,004
Remarque : L'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877) ou la semaine 2 ou après (étude M10-880) a été compté comme un événement. Les abandons dus à d'autres motifs que l'échec thérapeutique ont été censurés au moment de l'abandon.						
a. RRI d'HUMIRA par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.						
b. Valeur <i>p</i> bilatérale dérivée du test de Mantel-Haenszel.						
c. NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement. Définitions : RRI = rapport de risque instantané; ITT = intention de traiter						





Remarque : P# = Placebo (nombre d'événements/nombre à risque); A# = HUMIRA (nombre d'événements/nombre à risque)

Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877)



Remarque : P# = Placebo (nombre d'événements/nombre à risque); A# = HUMIRA (nombre d'événements/nombre à risque)

Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 2 ou après (étude M10-880)

Dans les 2 études, toutes les composantes du principal paramètre d'évaluation ont contribué de

manière cumulative à la différence globale entre les groupes recevant HUMIRA et le placebo.

## Enfants

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

#### **Aspects démographiques et organisation des études**

L'efficacité et l'innocuité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre de 2 études (études DE038 et M10-444) menées chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive ou d'arthrite juvénile idiopathique à évolution polyarticulaire, qui présentaient différents types d'apparition de la maladie (le plus souvent polyarthrite négative ou positive pour le facteur rhumatoïde et oligoarthrite étendue).

Le **Tableau 53** résume les études cliniques ayant porté sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

**Tableau 53. Résumé de l'étude clinique étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage) (ans)	Sexe (% de filles)
DE038 (AJI I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire avec phase de prolongation ouverte	<u>Phase initiale ouverte</u> 24 mg d'adalimumab/m <sup>2</sup> de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	171	11,3 ± 3,53 (4 à 17)	78,9 %
		<u>Phase à double insu</u> 24 mg d'adalimumab/m <sup>2</sup> de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ou placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	133	11,6 ± 3,61 (4 à 17)	77,4 %
		<u>Phase ouverte à dose d'après le poids corporel</u> 24 mg d'adalimumab/m <sup>2</sup> de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	128	12,0 ± 3,59 (4 à 18)	76,6 %
		<u>Phase ouverte à dose fixe</u> 20 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, poids corporel < 30 kg ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, poids corporel ≥ 30 kg	106	13,7 ± 3,82 (6 à 20)	73,6 %
M10-444	Multicentrique,	24 mg adalimumab/m <sup>2</sup> de surface	32	3,04 ±	87,5 %

(AJI II)	ouverte	corporelle (jusqu'à une dose maximale de 20 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	0,723 (2,0 à 4,6)
----------	---------	---	----------------------

### **Étude DE038**

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA ont été évaluées dans une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles chez 171 enfants (âgés de 4 à 17 ans au moment de leur inscription) atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérée à grave. Durant la phase initiale ouverte de l'étude, les patients ont été répartis en 2 groupes : patients traités par le méthotrexate (MTX) et patients ne recevant pas de MTX. Les patients du groupe ne recevant pas de MTX étaient des sujets qui n'avaient jamais reçu de MTX auparavant, ou qui avaient le traitement par le MTX au moins 2 semaines avant le début de l'étude. Les patients ont continué à prendre des doses stables d'AINS et (ou) de prednisone ( $\leq$  0,2 mg/kg/jour ou 10 mg/jour maximum). Durant la phase initiale ouverte, tous les patients ont reçu 24 mg/m<sup>2</sup> d'HUMIRA (jusqu'à concurrence de 40 mg) toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. La distribution des patients selon leur âge et la dose d'HUMIRA minimale, médiane et maximale reçue au cours de la phase initiale ouverte est présentée dans le **Tableau 54**.

**Tableau 54. Distribution des patients selon leur âge et la dose d'HUMIRA reçue durant la phase initiale ouverte de l'étude**

Groupe d'âge	Nombre de patients au début (%)	Dose minimale, médiane et maximale
4 à 7 ans	31 (18,1)	10, 20 et 25 mg
8 à 12 ans	71 (41,5)	20, 25 et 40 mg
13 à 17 ans	69 (40,4)	25, 40 et 40 mg

Les patients qui ont obtenu une réponse ACR-Pedi 30 à la semaine 16 étaient admissibles à la phase à double insu et à répartition aléatoire; ils ont alors reçu soit HUMIRA à raison de 24 mg/m<sup>2</sup> (maximum de 40 mg), soit un placebo, toutes les 2 semaines pour une période additionnelle de 32 semaines, ou jusqu'à une poussée de la maladie. La poussée était définie comme une aggravation égale ou supérieure à 30 % par rapport au début de l'étude pour au moins 3 des 6 critères principaux définissant l'arthrite juvénile idiopathique, la présence d'au moins 2 articulations atteintes et une amélioration supérieure à 30 % pour un de ces 6 critères au maximum.

Après 32 semaines ou à partir de la visite à l'occasion de laquelle une poussée de la maladie a été constatée, les patients étaient autorisés à participer à la phase de prolongation ouverte.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients du groupe ne recevant pas de MTX ayant présenté une poussée de la maladie dans la phase à double insu. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient l'analyse et la comparaison des poussées de la maladie à 48 semaines, y compris le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la phase à double insu) chez les patients du groupe ne recevant pas de MTX, le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la phase à double insu) chez les patients traités par le MTX, et la proportion de patients ayant présenté une poussée de la maladie parmi les patients traités par le MTX. Une évaluation clinique des

patients a été effectuée au début de l'étude et leur réponse clinique à l'adalimumab a été évaluée aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 ou jusqu'au retrait précoce, ainsi que pendant toute la phase de prolongation ouverte.

### **Étude M10-444**

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA ont été évaluées dans une étude multicentrique ouverte chez 32 enfants (âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg) atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive. Le principal objectif de l'étude était l'évaluation de l'innocuité. Les patients ont reçu 24 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle d'HUMIRA jusqu'à une dose maximale de 20 mg toutes les 2 semaines en une dose unique administrée par injection sous-cutanée pendant au moins 24 semaines jusqu'à un maximum de 120 semaines. Durant l'étude, la plupart des sujets ont utilisé du MTX en concomitance, et peu ont déclaré avoir pris des corticostéroïdes ou des AINS.

### **Résultats des études**

**Tableau 55. Principaux résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (DE038)**

Strate	Avec méthotrexate		Sans méthotrexate	
Phase				
Phase initiale ouverte de 16 semaines				
Réponse ACR-Pédi 30* (n/N)	94,1 % (80/85) N = 85*		74,4 % (64/86) N = 86*	
Double insu	HUMIRA (n = 38)	Placebo (n = 37)	HUMIRA (n = 30)	Placebo (n = 28)
Poussées à la fin des 32 semaines (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>a</sup>
Temps médian écoulé avant la survenue d'une poussée	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

a. p = 0,031

\* N et le taux de réponse ACR-Pédi 30 sont tirés de la phase initiale ouverte précédant la répartition aléatoire pour la phase à double insu.

Douze patients ont été traités pendant une période de 6 ans ou plus.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR-Pédi 30 était plus élevé (94 % vs 74 %) et moins de patients ont présenté des anticorps (5,9 % vs 25,6 %) avec l'association HUMIRA + MTX qu'avec HUMIRA en monothérapie. Par conséquent, il est recommandé d'employer HUMIRA en association avec du MTX et d'employer HUMIRA en monothérapie seulement chez les patients chez qui l'emploi du MTX n'est pas approprié.

### **Hidradénite suppurée chez l'adolescent**

Aucune étude clinique n'a été menée chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée.

L'efficacité de l'adalimumab dans le traitement des adolescents atteints d'hidradénite suppurée (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) a été prédite par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques basées sur l'efficacité et la relation exposition-réponse démontrées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (voir **14.6 ÉTUDES CLINIQUES, Adultes, 14.6.6 Hidradénite suppurée**).

L'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament chez les adolescents devraient être semblables à ce qu'on observe chez les adultes aux mêmes degrés d'exposition. L'innocuité de la dose d'adalimumab recommandée pour la population d'adolescents atteints d'hidradénite suppurée est fondée sur le profil d'innocuité observé dans d'autres indications de l'adalimumab chez les adultes et les enfants à des degrés d'exposition semblables ou supérieurs.

#### Uvéite chez l'enfant

#### **Aspects démographiques et organisation de l'étude**

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude comparative, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 90 enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive et dont la maladie s'est révélée réfractaire à un traitement par le méthotrexate d'une durée d'au moins 12 semaines. Les participants ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 (pour recevoir HUMIRA ou un placebo) et stratifiés par centre. Les patients ont reçu un placebo ou HUMIRA à raison de 20 mg (poids < 30 kg) ou de 40 mg (poids ≥ 30 kg) toutes les 2 semaines en association avec leur dose habituelle de méthotrexate au début de l'étude pendant une période allant jusqu'à 18 mois. L'administration en concomitance de doses stables de corticostéroïdes à action générale (équivalant à ≤ 0,2 mg/kg/jour de prednisolone) et topiques (maximum de 6 gouttes par jour) était autorisée à l'admission à l'étude, après quoi la posologie des corticostéroïdes topiques devait obligatoirement être réduite (maximum de 2 gouttes par jour) dans les 3 mois.

Le **Tableau 56** résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints d'uvéite.

**Tableau 56. Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA chez des enfants atteints d'uvéite**

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
SYCAMORE	Étude comparative avec placebo et répartition aléatoire menée à double insu.	HUMIRA à dose fixe : 20 mg (poids corporel < 30 kg au début de l'étude) ou 40 mg (poids corporel ≥ 30 kg au début de l'étude)	60	9,07 ± 3,94 (3,04 à 17,97)	78,3 %
		Placebo	30	8,56 ± 3,79 (2,57 à 16,9)	76,7 %

	Administration sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant une période pouvant aller à jusqu'à 18 mois			
--	---	--	--	--

### Description de l'étude clinique

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le « temps écoulé avant l'échec thérapeutique ». Les critères utilisés pour confirmer un échec thérapeutique étaient une aggravation ou une absence soutenue de réduction de l'inflammation oculaire, une réduction partielle de l'inflammation avec l'apparition de comorbidités oculaires soutenues ou l'aggravation de comorbidités oculaires existantes, l'usage de médicaments concomitants non autorisés ou l'interruption du traitement pendant une longue période.

## Résultats de l'étude

### Réponse clinique

Comparativement au placebo, HUMIRA a prolongé le temps écoulé avant l'échec thérapeutique (Tableau 57 et Figure 8

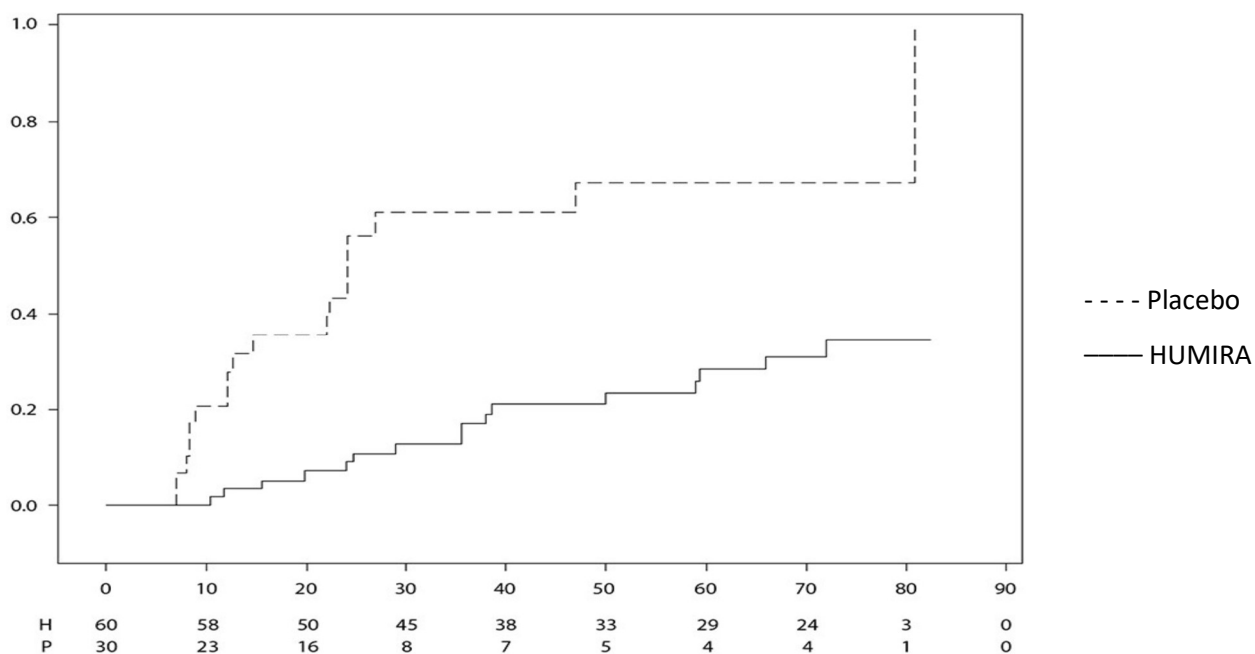
). Ces résultats sont fondés sur la 2<sup>e</sup> analyse intermédiaire, qui a été réalisée après que 90 patients sur un échantillon total prévu de 114 ont été répartis de façon aléatoire.

Tableau 57. Résultats de l'analyse du temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans l'étude sur l'uvéite chez l'enfant

Traitement/ motif de l'échec	N	Échec n (%)	Temps médian écoulé avant l'échec (semaines) <sup>a</sup>	RRI <sup>b</sup>	IC à 99,9 % pour le RRI <sup>b,c</sup>	Valeur <i>p</i> <sup>c,d</sup>
Placebo	30	18 (60,0)	24,1	-	-	-
Inflammation du segment antérieur ou comorbidité oculaire		7 (23,3)				
Emploi concomitant de médicaments interdits		10 (33,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		1 (3,3)				
HUMIRA <sup>e</sup>	60	16 (26,7)	NE <sup>f</sup>	0,25	0,08 à 0,79	< 0,0001
Inflammation du segment antérieur ou comorbidité oculaire		2 (3,3)				
Emploi concomitant de médicaments interdits		11 (18,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		4 (6,7)				

Définitions : IC = intervalle de confiance; RRI = rapports de risque instantané

- Estimée au moyen de la courbe de Kaplan-Meier.
- RRI d'HUMIRA par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.
- Un seuil de signification de 0,001 basé sur la règle d'interruption de Peto-Haybittle a été utilisé dans l'analyse intermédiaire.
- Dérivée du test de Mantel-Haenszel.
- Dans le cas de 1 patient recevant HUMIRA, il y avait deux motifs d'échec thérapeutique (emploi concomitant de médicaments interdits et interruption provisoire du traitement à l'étude).
- NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.



**Figure 8. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans le cadre de l'étude sur l'uvéite chez l'enfant**

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### 15.1 Pharmacologie et toxicologie comparatives non cliniques

#### 15.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique

##### **Études In vitro**

Des études comparatives in vitro ont été réalisées pour démontrer la similitude entre AVT02 et HUMIRA (adalimumab, UE et US) en ce qui concerne le mode d'action lié au Fab, ainsi que les activités fonctionnelles effectrices médiées par Fc.

La liaison au TNF $\alpha$  soluble ainsi qu'à l'inhibition subséquente des activités médiées par le TNF $\alpha$  (apoptose, libération de cytokines et activation des lymphocytes T) ont été évaluées pour AVT02 et HUMIRA et se sont avérées similaires. De plus, la liaison du TNF $\alpha$  lié à la membrane et la signalisation inverse (entraînant l'apoptose) se sont également avérées similaires entre AVT02 et HUMIRA.



La similarité des activités de la fonction effectrice médiées par Fc a été évaluée par des tests de liaison au FcγR ( FcγRIIIa, 158F and 158V, resp., FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb and FcγRIIIb), par l'analyse de la liaison à C1q et FcRn, et dans des tests cellulaires pour les anticorps cellulaire dépendante (ADCC) et cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Dans tous les cas, AVT02 s'est avéré similaire à HUMIRA.

#### 15.1.2 Toxicologie comparative

Aucune étude toxicologique comparative in vivo évaluant la similitude du profil de toxicité d'AVT02 avec celui d'HUMIRA n'a été conduite.

#### 15.2 Toxicologie non clinique- Médicament biologique de référence

### **Toxicologie générale**

#### **Toxicité aiguë – Dose unique**

On a mené 3 études de toxicité (2 chez la souris et 1 chez le rat) afin d'obtenir les données qualitatives et quantitatives sur la toxicité aiguë de l'adalimumab après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse.

Durant une des études menées sur la souris, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg) ou d'excipient témoin (solution physiologique avec tampon phosphate ou PBS) dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection, puis sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 ml/kg et en administrant la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les souris traitées et témoins. L'examen morphopathologique n'a mis au jour aucune altération pertinente sur le plan toxicologique. La dose létale minimale d'adalimumab est supérieure à 898 mg/kg chez la souris.

Dans le cadre d'une deuxième étude de toxicité menée chez la souris, on a également exploré la formation d'AMAH. Cette étude comprenait 4 groupes de souris (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont reçu par voie intraveineuse une dose unique d'excipient (PBS) ou d'adalimumab, à raison de 1,6, 16 ou 786 mg/kg (lot AFP603). On a surveillé l'apparition de signes cliniques, surtout ceux qui touchent le pelage. On a effectué des prélèvements sanguins avant le traitement, puis les 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> semaines après l'administration afin d'effectuer le dosage plasmatique de l'adalimumab par technique ELISA et de détecter la formation d'AMAH grâce à 2 techniques ELISA différentes. À la fin de l'étude, on a sacrifié tous les animaux pour mener un examen macroscopique. La rate et la peau ont fait l'objet d'un examen histopathologique.

Le traitement par l'adalimumab n'a pas eu d'effet sur la conduite générale des souris et le gain pondéral. Une souris mâle qui avait reçu la dose de 1,6 mg/kg est morte pendant le prélèvement sanguin effectué le 13<sup>e</sup> jour sous anesthésie à l'halothane. On a jugé que la mort de cet animal était liée à l'anesthésie et non à l'administration d'adalimumab. Chez toutes les femelles qui avaient reçu la dose de 1,6 mg/kg et 4 des 5 femelles témoins, on a observé une chute locale du poil dans la région nasolabiale entraînant la perte des vibrisses à partir de la 5<sup>e</sup> semaine. Ces résultats indiquent que la chute des poils n'est pas liée à l'administration d'adalimumab puisqu'elle est survenue également chez les animaux témoins.

On a tracé la courbe des concentrations plasmatiques d'adalimumab chez une souris de chaque groupe. Dans le groupe témoin et le groupe traité à raison de 1,6 mg/kg, la concentration plasmatique d'adalimumab était invariablement inférieure à 0,6 mcg/ml, tandis qu'elle a atteint 70 mcg/ml à la 3<sup>e</sup> semaine dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; après la 5<sup>e</sup> semaine, l'adalimumab était indécélable dans ce dernier groupe. Dans celui qui avait reçu la dose de 786 mg/kg, on a relevé des concentrations atteignant 484 mcg/ml à la 3<sup>e</sup> semaine et l'adalimumab est demeuré décelable en quantité mesurable jusqu'à 9 semaines après l'injection.

On a également évalué le délai de formation des AMAH chez une souris de chaque groupe. Les AMAH sont restés indécélables chez la souris témoin et dans tout échantillon prélevé avant l'injection d'adalimumab. Grâce à une technique de dosage en double sandwich (à double antigène) (appelée *MAHA-1 assay* dans le rapport en anglais) sensible à l'effet inhibiteur de l'adalimumab dans le sang, on a décelé des AMAH dès la 5<sup>e</sup> semaine chez la souris traitée à raison de 1,6 mg/kg mais pas avant la 11<sup>e</sup> semaine chez celle qui avait reçu la dose de 16 mg/kg, tandis que les AMAH sont restés indécélables durant toute l'étude chez la souris traitée à raison de 786 mg/kg, situation que l'on a attribuée à l'effet d'interférence du taux élevé d'adalimumab circulant. Le recours à une technique d'immunocapture directe (technique en sandwich, appelée *MAHA-2 assay* dans le rapport en anglais) moins sujette à ce type d'interférence a permis de détecter des AMAH à partir de la 5<sup>e</sup> semaine chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et des 9<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> semaines chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. Une fois le comportement cinétique et les titres établis chez la souris échantillon de chaque groupe, on a analysé les AMAH à une dilution de 1:1000 la 5<sup>e</sup> semaine chez toutes les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et par immunocapture directe à la 13<sup>e</sup> semaine chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. La détection d'AMAH dans tous les échantillons indique que ces anticorps s'étaient formés chez toutes les souris traitées après l'injection intraveineuse d'une dose unique d'adalimumab.

Durant l'étude menée chez le rat, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg; lot AF601 « Ex pool ») ou d'excipient témoin (PBS) dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection, puis sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 ml/kg et en administrant la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les rats traités et témoins. À l'autopsie, on a observé une splénomégalie légère ou modérée chez 3 mâles traités à raison de 898 mg/kg, et une légère splénomégalie chez 3 rats témoins. L'examen histopathologique des

rates hypertrophiées a mis au jour une hématopoïèse extramédullaire modérée ou marquée. Ces altérations n'ont pas été imputées à l'administration d'adalimumab puisqu'elles sont survenues également chez des animaux témoins.

En résumé, l'adalimumab est bien toléré même à la plus forte dose qui puisse techniquement être employée et la dose létale minimale d'adalimumab injecté en dose unique est supérieure à 898 mg/kg chez la souris et le rat. L'adalimumab est immunogène chez la souris après l'injection intraveineuse d'une dose unique.

## **Toxicité chronique – Doses multiples**

### **Souris (étude de 4 semaines)**

Dans le cadre d'une étude de toxicité de 4 semaines, les souris ont été réparties aléatoirement dans 3 groupes. La plus forte dose administrée était 16 fois plus élevée que la dose maximale de 10 mg/kg employée pendant les premières études cliniques.

Les souris ont reçu par voie intraveineuse l'excipient témoin (PBS) ou de l'adalimumab (lot AFP603) 1 fois par semaine, les jours 1, 8, 15, 22 et 29. Le 30<sup>e</sup> jour, on a sacrifié le principal groupe étudié, tandis qu'on laissait un autre groupe récupérer (groupe de récupération) pendant 4 semaines après la dernière injection. On a examiné les souris au moins 1 fois par jour afin de détecter des signes cliniques liés au traitement. On a noté le poids corporel et la consommation d'aliments 1 fois par semaine. Sous anesthésie légère à l'éther, on a prélevé des échantillons sanguins (0,3 ml) dans le plexus veineux rétro-orbital de souris du groupe principal (30<sup>e</sup> jour) et du groupe de récupération (30<sup>e</sup> et 57<sup>e</sup> jours) sélectionnées en vue des analyses hématologiques, du bilan biochimique clinique et de l'étude de l'immunogénicité.

On n'a observé aucun signe clinique de toxicité ni altération du comportement liés au traitement. Le poids corporel et le gain pondéral sont restés dans la même fourchette chez les animaux traités et témoins pendant les périodes de traitement et de récupération.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique fondée sur les taux d'adalimumab dans les sérums regroupés, l'administration hebdomadaire de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg d'adalimumab par voie intraveineuse aux souris pendant 4 semaines se traduit par l'élévation de la  $C_{max}$  et des valeurs de l'ASC ( $C_{max}$  : 1193, 1528, 4231 mcg/ml chez les mâles, 794, 2069, 5028 mcg/ml chez les femelles; ASC : 66 782, 104 612, 190 342 mcg•h/ml chez les mâles, 81 598, 120 693, 240 366 mcg•h/ml chez les femelles). La demi-vie terminale était un peu plus courte chez les souris mâles que chez les souris femelles (de 97 à 112 heures et de 134 à 259 heures respectivement). L'ASC a augmenté de manière un peu moins que proportionnelle à la dose et était un peu plus grande chez les femelles. Il faut cependant remarquer la grande variabilité des données.

À partir du 8<sup>e</sup> jour après la 1<sup>re</sup> administration, on a observé la formation d'AMAH en quantité significative chez les souris des 2 sexes dans tous les groupes traités. Le titre des AMAH a augmenté avec l'administration des doses suivantes. Des différences significatives ont été relevées entre les groupes qui recevaient les doses de 32,0 et 70,9 mg/kg ( $p < 0,01$ ) et entre les groupes traités à raison de 32,0 et 157,2 mg/kg ( $p < 0,01$ ), mais pas entre les groupes qui recevaient respectivement les 2 plus fortes doses ( $p > 0,05$ ). Cette observation indique que l'on

a détecté des AMAH après l'administration du produit à toutes les doses. Il est impossible d'établir si les différences observées après l'emploi de doses différentes sont dues à des interférences touchant le dosage des titres ou à de véritables différences d'immunogénicité.

### **Singe (étude de 4 semaines)**

On a évalué le pouvoir toxique de l'adalimumab chez le macaque de Buffon dans le cadre d'une étude de 4 semaines. En tout, 32 singes (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes et ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab (lot AFP603) à raison de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg par injection intraveineuse (veine saphène interne de la patte postérieure droite ou gauche). L'adalimumab et l'excipient ont été injectés une fois par semaine à 5 reprises, les 1<sup>er</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup>, 22<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> jours.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique, la  $C_{max}$  plasmatique et l'ASC relatives à l'adalimumab augmentent en proportion de la dose. Le volume de distribution centrale ( $V_c = \text{dose}/C_{(0)}$ ) s'élevait à  $39,7 \pm 7,9$  ml/kg (moyenne  $\pm$  écart-type). Les ASC consécutives à l'administration de doses uniques de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg s'établissaient respectivement à  $201\ 317 \pm 88\ 835$ ,  $359\ 667 \pm 127\ 283$  et  $808\ 900 \pm 200\ 581$  mcg•h/ml. La demi-vie terminale s'établissait à  $13,5 \pm 4,6$  jours et la clairance, à  $0,20 \pm 0,07$  ml/h/kg. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance totale.

D'après les données immunohistochimiques, la population de cellules B CD21+ a baissé un peu dans les follicules de la rate des singes mâles traités à raison de 70,9 et 157,2 mg/kg. La coloration immunohistochimique du cytoplasme a permis de constater une baisse de la quantité d'IgG et d'IgM dans les centres germinatifs des follicules de la plupart des singes traités, peu importe la dose. On n'a pas observé de pareil changement dans les follicules des ganglions lymphatiques. Tous ces changements étaient très subtils et généralement réversibles. On les a donc considérés liés aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques. Aucun dépôt de complexes immuns n'a été trouvé dans les reins, les poumons, le foie, la peau, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, les muscles striés ou le cœur.

### **Singe (étude de 39 semaines)**

On a mené une étude de 39 semaines afin d'évaluer le pouvoir toxique de l'adalimumab et le caractère réversible de tout effet toxique chez des macaques de Buffon. En tout, 32 animaux (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes qui ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab à raison de 32, 82,9 ou 214,8 mg/kg par injection intraveineuse hebdomadaire dans la veine saphène interne, pendant 39 semaines (40 injections en tout).

On n'a observé aucune différence significative entre les groupes traités et témoin quant aux signes cliniques de toxicité, au comportement ou à la consommation d'aliments pendant le traitement et la période de récupération. Le poids corporel des animaux traités à raison de 32 et 82,9 mg/kg se comparait à celui des animaux témoins. L'administration de la plus forte dose s'est traduite par une légère baisse passagère du poids corporel à la 4<sup>e</sup> semaine de l'essai, mais les animaux avaient repris tout le poids perdu à partir de la 6<sup>e</sup> semaine. Le poids des femelles qui avaient reçu cette même dose a baissé un peu à partir de la 2<sup>e</sup> semaine. Les différences de poids observées entre ces animaux et les animaux témoins n'atteignaient pas le

seuil de signification ( $p \leq 0,01$ ) et la perte de poids se situait dans la fourchette normale de fluctuation.

L'examen des complexes immuns a révélé une diminution de l'expression antigénique des IgG et des IgM par les cellules dendritiques des follicules de la rate chez tous les singes traités. Par ailleurs, le nombre de cellules dendritiques avait diminué et celles-ci formaient un réseau moins dense que normalement. Parallèlement, la numération des plasmocytes porteurs d'IgG ou d'IgM avait légèrement augmenté dans tous les compartiments de la rate. On a jugé que ces altérations étaient liées aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques.

D'après les résultats de l'étude toxicocinétique exposés dans le rapport MPF/EBB 9741, les concentrations plasmatiques et l'ASC relatifs à l'adalimumab avaient augmenté à l'état d'équilibre. Cinq minutes après l'administration de la dernière dose de 32, 82,9 et 214,8 mg/kg d'adalimumab, les  $C_{max}$  (moyenne  $\pm$  écart-type) étaient de  $2731 \pm 467$ ,  $6527 \pm 2450$  et  $13\,563 \pm 1740$  mcg/ml, et les ASC, de  $304\,774 \pm 74\,634$ ,  $617\,368 \pm 233\,959$  et  $1\,299\,965 \pm 228\,114$  mcg•h/ml, respectivement. Les clairances correspondantes s'élevaient à  $0,11 \pm 0,04$ ,  $0,16 \pm 0,07$  et  $0,17 \pm 0,03$  ml/h/kg respectivement. La demi-vie terminale, évaluée à partir des données obtenues pendant la phase de récupération chez 2 mâles et 2 femelles, s'établissait à  $16,2 \pm 3,4$  jours. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance.

La distribution de l'adalimumab dans le compartiment vasculaire était importante dans les poumons, le foie et la peau après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg. Le cartilage des bronches a pris le colorant aux anticorps anti-adalimumab (AAA) chez plusieurs des singes traités à raison de 32 mg/kg ou plus. L'adalimumab a atteint le compartiment vasculaire de la membrane synoviale, surtout après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg mais aussi chez un mâle traité à raison de 82,9 mg/kg.

La plupart des altérations immunohistochimiques observées dans les reins, la rate et les poumons se sont révélées réversibles. Cependant, la population cellulaire du thymus, qui avait baissé chez les mâles, ne s'est rétablie qu'en partie, sans atteindre la densité observée chez les animaux témoins après la période de récupération de 20 semaines. L'adalimumab était indétectable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

### **Carcinogénicité**

L'adalimumab n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénicité.

### **Génotoxicité**

#### **Génotoxicité in vitro**

On a étudié le pouvoir mutagène de l'adalimumab en menant le test d'Ames et l'essai de mutation inverse sur *Escherichia coli*. Ces tests visent à vérifier la capacité du produit testé à provoquer des mutations inverses dans certains loci bactériens. On a employé les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, de même que la souche WP2

uvrA d'*E. coli*. La concentration d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool ») s'élevait à 0, 20, 100, 500, 2500 et 5000 mcg par boîte de Petri, et il y avait 3 boîtes par concentration testée. Chaque test comportait également l'emploi de substances témoins à réaction positive et d'un excipient témoin (PBS). Le test d'Ames a été réalisé suivant la méthode standard (directe) et la méthode comportant une incubation préalable en présence ou en l'absence d'un activateur métabolique exogène (fraction S9 extraite du foie de rats traités par Aroclor 1254). Le résultat du test était jugé positif si la fréquence de mutation inverse était au moins 2 fois plus élevée dans les boîtes traitées que la fréquence spontanée observée dans les boîtes témoins (excipient témoin), si l'on pouvait établir un rapport dose-effet et que l'essai était reproductible.

En comparant les boîtes de Petri qui contenaient l'adalimumab à ceux qui contenaient l'excipient témoin, on n'a observé aucun effet bactériotoxique, comme la réduction de la croissance de fond des souches His<sup>-</sup> ou Trp<sup>-</sup> et la baisse du nombre de révertants His<sup>+</sup> ou Trp<sup>+</sup>. Le nombre de colonies mutantes n'a pas augmenté, peu importe les conditions expérimentales imposées aux souches de bactéries exposées au produit testé, tandis que l'on a observé la réaction attendue dans les boîtes témoins positifs et pas dans les boîtes témoins contenant l'excipient. Les résultats du test d'Ames et de l'essai de mutation inverse sur *E. coli* indiquent donc que l'adalimumab n'est pas mutagène.

### **Génotoxicité in vivo**

On a étudié le pouvoir clastogène et antiméiotique de l'adalimumab administré en dose unique par voie intraveineuse en réalisant le test du micronoyau in vivo sur des souris NMRI. Les souris ont été réparties aléatoirement dans les 8 groupes suivants : 2 groupes témoins (excipient; 5 mâles et 5 femelles par groupe), 4 groupes expérimentaux (5 mâles et 5 femelles par groupe) et 2 groupes témoins positifs (5 mâles et 5 femelles par groupe). Elles ont reçu par voie intraveineuse une seule dose de l'excipient témoin (PBS); d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool »), à raison de 224,5, 449,0 ou 898 mg/kg (2 groupes à la plus forte dose); ou d'une de 2 substances témoins à pouvoir clastogène ou antiméiotique reconnu, la cyclophosphamide, à raison de 20 mg (2 mâles et 3 femelles), ou la vincristine, à raison de 0,15 mg/kg (3 mâles et 2 femelles). Toutes les souris ont été sacrifiées 24 h après le traitement, sauf une des souris du groupe témoin (excipient) et une autre du groupe expérimental ayant reçu 898 mg/kg, qui ont été sacrifiées 48 h après le traitement.

Les préparations de moelle osseuse sur lame ont été colorées à l'éosinate de bleu de méthylène, puis au Giemsa. L'examen microscopique des préparations visait les paramètres suivants : nombre d'érythrocytes polychromes (EPC), nombre d'EPC contenant des micronoyaux (MN), nombre d'érythrocytes normochromes (ENC), nombre d'ENC contenant des MN, nombre de petits MN et nombre de gros MN. Le rapport EPC : ENC a été calculé. Le résultat du test était jugé positif si les critères suivants étaient remplis : augmentation liée à la dose et significative du nombre d'EPC contenant des MN 24 et (ou) 48 h après l'administration du produit, et proportion de cellules contenant des MN dépassant les plages des valeurs observées chez les animaux témoins négatifs et des valeurs témoins historiques négatives.

On n'a pas observé de différence significative entre les groupes exposés à l'adalimumab et les groupes témoins négatifs quant au nombre d'EPC et d'ENC contenant des MN, peu importe l'intervalle entre le traitement et le sacrifice. Cependant, le pourcentage de petits MN dans les EPC des animaux exposés à la cyclophosphamide et le pourcentage de gros MN dans les EPC

des animaux exposés à la vincristine ont augmenté significativement plus que dans le groupe témoin exposé à l'excipient. Le rapport entre les EPC et les ENC se situait dans la plage des valeurs témoins pour tous les groupes traités; ce résultat incite à conclure à une érythropoïèse normale.

Les résultats obtenus indiquent que l'adalimumab n'a pas d'effet clastogène ou antiméiotique. De plus, l'emploi de l'adalimumab chez les souris NMRI n'a entraîné aucune inhibition de l'érythropoïèse.

#### Toxicologie de la reproduction et du développement

Chez la guénon gravide, l'adalimumab passe dans le sérum du fœtus et le liquide amniotique suivant la même distribution que l'on pourrait attendre d'une IgG humaine chez la femme enceinte. Aucune manifestation de toxicité liée à l'emploi de l'adalimumab n'a été observée. La distribution de l'adalimumab dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

## 16 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

HUMIRA® (adalimumab), N° de contrôle : 225872,  
Date d'approbation : 25 juin, 2019  
AbbVie Corporation

40 mg dans 0,8 ml (50 mg/ml) de solution stérile pour injection sous-cutanée  
10 mg dans 0,1 ml (100 mg/ml) de solution stérile pour injection sous-cutanée  
20 mg dans 0,2 ml (100 mg/ml) de solution stérile pour injection sous-cutanée  
40 mg dans 0,4 ml (100 mg/ml) de solution stérile pour injection sous-cutanée  
80 mg dans 0,8 ml (100 mg/ml) de solution stérile pour injection sous-cutanée

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrSimlandi™

#### Adalimumab injection

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

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

**Le traitement par Simlandi doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte, de la colite ulcéreuse chez l'adulte, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent, du psoriasis ou de l'uvéïte chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité de Simlandi.**

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions allergiques:** Si vous avez/votre enfant a une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par adalimumab, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique:** On a fait état de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la plupart étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.
- **Autres cancers:** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez votre médecin/le médecin de votre enfant si vous avez/votre enfant a une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes plus



gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez/votre enfant prend adalimumab ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des anti-TNF, le risque de lymphomes ou d'autres cancers peut être accru.

- **Symptômes pseudo-lupiques:** Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous présentez/votre enfant présente des douleurs à la poitrine qui ne s'en vont pas, de l'essoufflement, des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement. Il se peut que votre médecin/le médecin de votre enfant décide d'interrompre le traitement.
- **Maladies du système nerveux:** Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou d'autres anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves:** Dans de rares cas, des patients qui prenaient de l'adalimumab ou d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, et des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (état septique). Les causes de l'infection étaient notamment la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui apparaît habituellement après avoir mangé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*), et de très rares cas de récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins:** On a observé dans certains cas une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez/votre enfant présente des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin/le médecin de votre enfant sans tarder.

### **Pour quoi Simlandi est-il utilisé?**

Simlandi est un médicament qu'on emploie pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations.
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau.

- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite.
- adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif.
- les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 2 ans et plus et nécessitent une dose complète de 40 mg en fonction du poids corporel.
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon).
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire de la peau chronique, douloureuse et évolutive, qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aîne.
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Simlandi pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques.
- les adultes atteints d'uvéïte, une maladie inflammatoire de l'œil.
- les enfants (pesant  $\geq$  30 kg) atteints d'uvéïte non infectieuse chronique à partir de 2 ans et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive Simlandi. Si vous souffrez de colite ulcéreuse adulte ou si vous souffrez de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à ces médicaments, on vous prescrira Simlandi pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

### **Comment Simlandi agit-il?**

Simlandi est un anticorps monoclonal (mAb) humain recombinant kappa d'immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie spécifiquement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF) et bloque son interaction avec les récepteurs TNF de surface cellulaire p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2), neutralisant l'effet du TNF dans des conditions inflammatoires. Simlandi est approuvé comme médicament biosimilaire d'HUMIRA (adalimumab).

Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse adulte, de l'hidradénite suppurée ou de psoriasis fabriquent trop de TNF alpha. Le TNF alpha en excès peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les tissus osseux, cartilagineux et articulaires, dans les tissus du tube digestif et au niveau de la peau. En se liant au TNF alpha, l'adalimumab réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Simlandi aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider/aider votre enfant à mener les activités quotidiennes (comme s'habiller, marcher et monter un escalier) et peut aider à empêcher que les dommages aux os et aux articulations ne s'étendent davantage. En outre, Simlandi contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte (douleurs abdominales et diarrhée).

Simlandi est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant  $\geq$  30 kg) atteints d'hidradénite suppurée.

Simlandi aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

Simlandi aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Simlandi peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Simlandi peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez/votre enfant souffre déjà.

### **Quels sont les ingrédients dans Simlandi :**

Ingrédient médicamenteux :

L'adalimumab.

Ingrédients non médicamenteux :

Le polysorbate 80, le chlorure de sodium, le sucrose et l'eau pour injection.

### **Simlandi est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

40 mg dans 0,4 ml (100 mg/ml) de solution stérile pour injection  
(Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille et stylo injecteur)

80 mg dans 0,8 ml (100 mg/ml) de solution stérile pour injection  
(Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille)

### **Ne prenez pas Simlandi si :**

- vous êtes/votre enfant est allergique à l'adalimumab ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir **Quels sont les ingrédients dans Simlandi?**).
- vous avez/votre enfant a une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (état septique), la tuberculose (une infection grave affectant généralement les poumons) ou une infection opportuniste (infection pouvant survenir lorsque votre système de défense contre les infections est faible (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**)).
- vous souffrez/votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (lorsque le cœur ne pompe pas normalement) (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Simlandi, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous prenez de l'anakinra ou de l'abatacept (ou d'autres médicaments biologiques);

- une chirurgie est prévue dans un avenir rapproché;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive (voir **Ne prenez pas Simlandi si**);
- vous souffrez d'une forme de cytopénie (un trouble où vous n'avez pas assez de cellules sanguines);
- vous avez une fièvre persistante, des ecchymoses, des saignements ou une pâleur;
- vous développez des symptômes pseudo-lupiques (comme une éruption cutanée, de la fièvre, de la fatigue, des maux de tête, des articulations douloureuses);
- vous avez des antécédents de tuberculose;
- vous avez des antécédents d'infections fongiques;
- vous avez des antécédents d'hépatite B (une infection du foie);
- vous avez des antécédents de cancer, incluant la leucémie (un cancer du sang);
- vous avez des antécédents de lymphome (un cancer affectant les globules blancs)

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits médicaux que vous consommez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines alternatives.**

**Autres mises en garde à connaître :**

Si vous avez été traitée/votre enfant a été traité par Simlandi durant votre/sa grossesse, le risque d'infection chez votre/son nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose de Simlandi que vous avez reçue/qu'a reçue votre enfant pendant votre/sa grossesse. Il est important que vous informiez le médecin de votre/de son nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez/votre enfant a utilisé Simlandi pendant votre/sa grossesse, afin qu'ils puissent déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

**AVANT d'utiliser Simlandi, informez le médecin ou le pharmacien si :**

- vous souffrez ou avez souffert/votre enfant souffre ou a souffert d'une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (comme une coupure ou une plaie ouverte) ou celles qui touchent tout le corps (comme la grippe). Le fait d'avoir une infection peut vous exposer/exposer votre enfant au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par Simlandi. Dans le doute, parlez-en à votre médecin/au médecin de votre enfant.
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons).
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents de tuberculose ou vous avez/votre enfant a été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement. Votre médecin/le médecin de votre enfant devra vous examiner/l'examiner et réaliser un test cutané.
- vous avez/votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections, comme la tuberculose, l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la

blastomycose ou des infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peut s'attaquer aux poumons ou à d'autres régions du corps. Si vous prenez/votre enfant prend Simlandi, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé/que votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin/au médecin de votre enfant.

- vous avez/votre enfant a déjà présenté une lésion hépatique ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou vous êtes/votre enfant est à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez/votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Simlandi.
- vous avez/votre enfant a des engourdissements ou des picotements, ou vous avez souffert ou souffrez/votre enfant a souffert ou souffre actuellement d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré.
- vous souffrez ou avez déjà souffert/votre enfant souffre ou a déjà souffert d'insuffisance cardiaque.
- vous devez/votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante.
- vous devez/votre enfant doit recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Simlandi, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices en cours;
- vous prenez/votre enfant prend d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis ou une autre maladie. Vous pouvez prendre/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Simlandi. Vous devez informer votre médecin/le médecin de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez/que votre enfant prend (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Simlandi.
- vous prenez d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par votre médecin ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant votre traitement par Simlandi. Vous devez informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez pour d'autres maladies avant que vous ne commenciez à prendre Simlandi.

- vous prenez/votre enfant prend des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux.
- Vous/votre enfant êtes enceinte ou pourriez le devenir/votre enfant est enceinte ou pourrait le devenir;
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter/votre enfant allaite ou prévoit allaiter.

***Si vous n'êtes pas sûr qu'une de ces situations s'applique à vous/à votre enfant ou si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin/au médecin de votre enfant.***

**Les produits suivants peuvent interagir avec Simlandi :**

D'autres anti-TNF, comme :

- L'etanercept (Enbrel®),
- l'abatacept (Orencia®)
- l'anakinra (Kineret®)
- l'infliximab (Remicade®)
- le certolizumab pegol (Cimzia®)
- le golimumab (Simponi®)

**Comment prendre Simlandi :**

Simlandi est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

**Concernant les instructions sur l'utilisation de Simlandi, chaque boîte contient les éléments suivants:**

- **ce feuillet sur les Renseignements sur le médicament pour le patient,**
- **un guide détaillé illustré sur l'Information pour l'utilisateur,**
- **un Guide de référence rapide.**

**Pour des instructions détaillées expliquant comment injecter Simlandi, veuillez également vous reporter aux informations détaillées et illustrées destinées à l'utilisateur pour la seringue préremplie et le stylo injecteur.**

**Pour référence rapide, vous pouvez également utiliser le Guide de référence rapide pour la seringue préremplie et pour le stylo injecteur.**

Les paragraphes suivants expliquent la manière de s'injecter Simlandi. Veuillez lire ces instructions attentivement et en suivre toutes les étapes. Votre médecin/le médecin de votre enfant ou son assistant vous montrera la technique d'injection. Ne tentez pas d'injecter Simlandi tant que vous ne serez pas sûr de bien comprendre comment préparer et pratiquer l'injection. Après une démonstration de la bonne technique d'injection, vous ou une autre personne (p. ex., un professionnel de la santé, un membre de votre famille ou un ami) pourrez administrer Simlandi par injection.

Ne mélangez pas Simlandi dans une même seringue avec d'autres médicaments.

### **Préparation**

- Retirez un plateau de 1 dose contenant 1 stylo injecteur Simlandi ou 1 seringue Simlandi avec protecteur d'aiguille préremplie de la boîte que vous avez mise au réfrigérateur.
  - Attention de ne pas agiter ni d'échapper le stylo injecteur ou la seringue préremplie.
  - N'utilisez pas le stylo injecteur ou la seringue préremplie s'ils ont été exposés au gel ou à la lumière directe du soleil.
  - Si vous utilisez le stylo injecteur, retirez l'embout uniquement **immédiatement** avant l'injection.
- Disposez les articles suivants sur une surface plane et propre :
  - un stylo injecteur Simlandi
  - un tampon d'alcool

-OU-

- une seringue Simlandi préremplie
- un tampon d'alcool
- Si vous n'avez pas tout ce qu'il faut pour injecter Simlandi, appelez votre pharmacien. Utilisez seulement les articles fournis dans la boîte de Simlandi.
- Vérifiez que le nom du médicament (Simlandi) figure bien sur le plateau et le stylo injecteur ou la seringue préremplie.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur le stylo injecteur ou la seringue préremplie. Si la date est dépassée, n'utilisez pas le stylo injecteur ou la seringue préremplie.
- Assurez-vous que le liquide contenu dans le stylo injecteur ou la seringue préremplie est limpide et incolore. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo injecteur ou la seringue préremplie.
- Ayez à portée de la main un contenant non perforable pour y jeter le stylo injecteur ou la seringue (avec l'aiguille) qui a servi à injecter le produit.

## **VOUS DEVEZ SUIVRE CES INSTRUCTIONS POUR VOTRE SÉCURITÉ/LA SÉCURITÉ DE VOTRE ENFANT.**

### **Choix et préparation du point d'injection**

- Lavez-vous les mains à fond.
- Choisissez une région sur la face antérieure (le devant) d'une cuisse ou sur l'abdomen. Si vous choisissez l'abdomen, n'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.
- Choisissez un point d'injection différent chaque fois que vous injectez le médicament. Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins 2,5 cm (1 pouce) d'un endroit où vous avez déjà injecté le médicament. **N'INJECTEZ PAS** Simlandi sur une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (durcie), ni sur une cicatrice ou des vergetures.
- Pour vous rappeler où le médicament a été injecté les dernières fois, vous pouvez en prendre note.
- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool en frottant d'un mouvement circulaire. Ensuite, **NE TOUCHEZ PAS** cet endroit avant d'injecter le médicament.

### **Préparation de la dose pour l'injection**

Stylo injecteur Simlandi

- Tenez le stylo injecteur de façon que l'embout pointe vers le haut. Vérifiez par la fenêtre sur le côté du stylo injecteur que la solution est limpide et incolore. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo injecteur. N'utilisez pas le stylo injecteur s'il a été exposé au gel ou à la lumière directe du soleil.

#### Seringue Simlandi préremplie

- Retirez le capuchon qui couvre l'aiguille en prenant soin de ne pas toucher à l'aiguille avec vos doigts et de ne toucher aucune surface avec l'aiguille.
- Tournez la seringue de façon à ce que l'aiguille pointe vers le haut et enfoncez lentement le piston juste assez pour faire sortir l'air de la seringue. Si une petite goutte de liquide s'échappe de l'aiguille, ceci est acceptable.

#### **Injection de Simlandi**

##### Stylo injecteur Simlandi

- Retirez l'embout transparent uniquement **immédiatement** avant l'injection. Jetez l'embout transparent; ne remettez pas le capuchon transparent sur le stylo injecteur, car cela pourrait endommager l'aiguille.
- Tournez le stylo injecteur de sorte que le cache-aiguille orange de l'aiguille pointe vers le site d'injection.
- Pincez la peau au site d'injection et tenez la peau soulevée fermement.
- Positionnez le cache-aiguille orange à angle droit (90°) sur le site d'injection et placez le stylo injecteur de sorte que vous voyez la fenêtre sur le côté.
- Poussez et continuez à pousser le stylo injecteur contre le site d'injection.
  - vous entendrez un premier « clic » vous indiquant que l'injection est amorcée.
  - l'injection peut prendre jusqu'à 10 secondes pour se terminer après ce premier « clic ».
- Continuez de pousser le stylo injecteur contre le site d'injection.
- L'injection est terminée lorsque l'indicateur orange se sera immobilisé. Vous pourriez entendre un second « clic ».

**NE PAS** soulever ou relâcher la pression du site d'injection tant que vous n'avez pas confirmé que l'injection est terminée.

- Lorsque l'injection est terminée, retirez le stylo injecteur de la peau. Le cache-aiguille orange avancera automatiquement pour recouvrir l'aiguille.

S'il y a plus que quelques gouttes de liquide sur le site d'injection, appelez votre professionnel de la santé pour obtenir de l'aide.

- Une fois l'injection terminée, appliquez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le site d'injection.
  - NE FROTTEZ PAS**
  - Un léger saignement au site d'injection est normal.
- Jetez immédiatement le stylo injecteur, les aiguilles souillées et tout autre objet tranchant dans votre contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.

#### Seringue Simlandi préremplie

- En tenant la seringue préremplie d'une main, retirez doucement le capuchon de l'aiguille de l'autre



main.

- Jetez le capuchon de l'aiguille. Ne le remettez pas sur la seringue.
- Ne touchez pas à l'aiguille avec vos doigts et ne touchez aucune surface avec l'aiguille.
- Une goutte de liquide pourrait s'échapper de l'aiguille. Ceci est normal.
- Tenez la seringue comme un crayon en vous servant de votre pouce et votre index.
  - Ne tirez à aucun moment sur le piston.
- Pincez délicatement la peau désinfectée et tenez-la fermement d'une main.
- D'un mouvement vif et rapide, enfoncez l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45°.
- Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau.
- Poussez lentement le piston jusqu'au bout jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue préremplie soit vide.
- Soulevez lentement votre doigt du piston. Le piston se déplacera vers le haut avec votre doigt et rétractera (retirera) l'aiguille du site d'injection dans le protège-aiguille.
  - L'aiguille ne se rétractera que si tout le liquide est injecté.
  - Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous pensez ne pas avoir administré la dose complète.
- Après l'injection, appliquez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le site d'injection.
  - **NE FROTTEZ PAS**
  - Un léger saignement au site d'injection est normal.
- Jetez immédiatement la seringue, les aiguilles souillées et tout autre objet tranchant dans votre contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.
- Les autres articles peuvent être jetés dans les ordures ménagères.

### **Mise au rebut des fournitures**

- Vous devez toujours vérifier les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues (y compris des stylos injecteurs) souillées avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant (médecin, infirmière ou pharmacien). N'utilisez **JAMAIS** la même aiguille ou la même seringue plus d'une fois. Vous devez observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues. **NE mettez JAMAIS d'aiguilles ou de seringues (y compris les stylos injecteurs) souillées dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.**
- Jetez les aiguilles et seringues (y compris les stylos injecteurs) souillées dans un contenant conçu spécialement à cet effet (contenant pour objets pointus et tranchants), ou encore dans un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant suivant les instructions du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**
- Les tampons d'alcool utilisés peuvent être jetés à la poubelle, à moins d'avis contraire du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien.

### **Dose habituelle:**

**Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite**

**ankylosante :**

- La posologie recommandée est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

**Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse :**

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. La première dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La deuxième dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

**Adulte atteint d'hidradénite suppurée :**

- La posologie recommandée pour la dose d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. La première dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La deuxième dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

**Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéïte :**

- La posologie recommandée est 1 dose initiale de 80 mg (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg), suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

**Adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus atteints d'hidradénite suppurée :**

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg), suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

**Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, pesant  $\geq$  30 kg**

- La dose recommandée de Simlandi est de 40 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Simlandi n'est disponible que pour les enfants qui ont besoin de la dose complète de 40 mg. L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la dose de 40 mg.

**Uvéïte chez l'enfant pesant  $\geq$  30 kg**

- La dose recommandée de Simlandi est de 40 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Simlandi n'est disponible que pour les enfants qui ont besoin de la dose complète de

40 mg. L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la dose de 40 mg.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Simlandi, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez/votre enfant oublie une injection, injectez la dose de Simlandi dès que vous vous rendez/votre enfant se rend compte de l'oubli. Par la suite, injectez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de Simlandi?**

Cette liste n'énumère pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lors de la prise de Simlandi.

Comme tous les médicaments, Simlandi peut provoquer des effets indésirables. La plupart des effets secondaires sont légers à modérés. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant tout de suite :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant dès que possible :

- signes d'infection tels que la fièvre, un malaise, une plaie, des troubles dentaires ou une sensation de brûlure en urinant;
- sensation de faiblesse ou fatigue;
- toux;
- picotements;
- engourdissements;
- vision double;
- faiblesse dans les bras ou les jambes;

- douleur, enflure ou rougeur aux bras ou aux jambes;
- bosse ou plaie ouverte qui ne guérit pas;
- plaques rouges et squameuses (écailleuses) ou bosses remplies de pus : peuvent indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection cutanée;
- alopecie (chute des cheveux);
- changements dans la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un effet inattendu, communiquez avec professionnel de la santé.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b> Réaction au point d'injection		√	
<b>COURANT</b> Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge Maux de tête Éruption cutanée Nausées Pneumonie Fièvre Douleurs à l'abdomen	√	√ √ √ √ √ √	√
<b>RARE</b> Tuberculose Autre infection grave Troubles neurologiques Appendicite Caillots sanguins : Douleurs à l'abdomen,, douleurs à la poitrine, douleurs aux jambes ou aux bras avec rougeur et enflure Infection de la vessie Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleurs à l'abdomen, fatigue)		√ √ √ √ √ √ √	√ √ √ √ √ √ √

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables <https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html> pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

Conservez Simlandi au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration. **NE CONGEEZ PAS Simlandi.** Protéger de la lumière. Mis au réfrigérateur, Simlandi reste stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur le stylo injecteur ou la seringue préremplie. N'utilisez pas le produit après la date de péremption.

Au besoin, par exemple, lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver le stylo injecteur ou la seringue préremplie Simlandi à la température ambiante (température maximale de 25°C ou 77°F) pendant une seule période ne dépassant pas 30 jours. Protéger de la lumière.

Une fois que vous avez sorti le stylo injecteur ou la seringue préremplie Simlandi du réfrigérateur pour la conserver à la température ambiante, vous devez l'utiliser dans les 30 jours, même si vous avez remis le stylo injecteur ou la seringue préremplie Simlandi au réfrigérateur. Vous devez jeter le stylo injecteur ou la seringue préremplie Simlandi si vous ne l'avez pas utilisé à l'intérieur de cette période de 30 jours. Il est recommandé de prendre note de la date à laquelle vous avez sorti le stylo injecteur ou la seringue préremplie Simlandi du réfrigérateur.

Attention de ne pas échapper ou écraser le produit, car il renferme une seringue de verre.

Gardez Simlandi et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de Simlandi :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est

disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.jamppharma.com](http://www.jamppharma.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent dépliant a été rédigé par JAMP Pharma Corporation.

Dernière révision: 25 avril 2024