

MONOGRAPHIE

PrHUMIRA[®]

(adalimumab)

40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée

Modificateur de la réponse biologique

Le traitement par HUMIRA[®] (adalimumab) doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn ou du psoriasis, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'HUMIRA.

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :
le 24 septembre 2004

Date de la dernière révision :
le 11 avril 2011

Date de révision :
le 21 juillet 2011

N° de contrôle : 140716

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.. 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS SECONDAIRES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	35
SURDOSAGE	39
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	44
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	44
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	44

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 46

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ÉTUDES CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	84
TOXICOLOGIE	91
RÉFÉRENCES	99

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT 100

^{Pr} HUMIRA [®] , injection sous-cutanée	100
--	-----

Pr **HUMIRA**[®]

adalimumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
injection sous-cutanée (s.c.)	40 mg dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL)	acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, phosphate monosodique dihydraté, polysorbate 80, citrate de sodium et chlorure de sodium <i>La liste complète des ingrédients figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

HUMIRA (adalimumab) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. On a créé cette immunoglobuline par technologie d'expression des phages (« phage display »), qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1, conférant ainsi la spécificité pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain, ainsi que des séquences humaines pour les chaînes lourdes et les chaînes légères kappa de l'IgG1. L'adalimumab a une grande affinité pour le facteur de nécrose tumorale soluble (TNF alpha) auquel il se lie spécifiquement, mais pas pour la lymphotoxine (TNF bêta). L'adalimumab est produit par technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de mammifères. Il est formé de 1330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le traitement par HUMIRA® (adalimumab) doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn ou du psoriasis, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'HUMIRA.

HUMIRA est indiqué aux fins suivantes :

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 l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive. HUMIRA peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

Il faut administrer HUMIRA 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. HUMIRA peut être administré seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque ce dernier est contre-indiqué.

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 l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique. HUMIRA 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 atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique.

Maladie de Crohn

- Atténuer les signes et les symptômes et induire et maintenir une rémission clinique chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'a

pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et (ou) des immunosuppresseurs. HUMIRA 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.

Psoriasis

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

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité d'HUMIRA 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**.

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez l'enfant n'ont pas été complètement établies.

CONTRE-INDICATIONS

- HUMIRA (adalimumab) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à HUMIRA (adalimumab) ou à n'importe lequel des ingrédients qui le composent. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- HUMIRA (adalimumab) est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'infections graves, comme un état septique, la tuberculose et les infections opportunistes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives, Infections**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Lymphome T hépatosplénique

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et agressif qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient HUMIRA (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 lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et HUMIRA 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 et de pneumocystose liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont HUMIRA. 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 HUMIRA 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 HUMIRA, 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, 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 HUMIRA.

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 HUMIRA. En présence d'infection grave ou d'un état septique, il faut interrompre l'administration d'HUMIRA et amorcer un traitement par un antibiotique ou un antifongique approprié.

Le médecin qui envisage de prescrire HUMIRA 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose**; et **EFFETS SECONDAIRES, Aperçu des effets secondaires du médicament, Infections**). Avant d'entreprendre le traitement par HUMIRA, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement.

Cancers 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 HUMIRA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers**).

Généralités

Emploi avec l'anakinra

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 HUMIRA (adalimumab) en association avec l'anakinra (voir **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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée menée chez l'animal n'a porté sur le pouvoir cancérogène ou les effets de l'adalimumab sur la fertilité. Pendant le test in vivo du micronoyau de souris et le test d'Ames réalisé sur *Salmonella* et *Escherichia coli*, on n'a observé aucun effet clastogène ni mutagène respectivement (voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et carcinogénicité, Génotoxicité in vitro**).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et des cas d'aggravation de l'ICC ont été signalés par suite de l'administration d'inhibiteurs du TNF. On a également observé des cas d'aggravation de l'ICC par suite de l'administration d'HUMIRA.

HUMIRA 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 HUMIRA à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et effectuer une surveillance rigoureuse de ces patients.

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 qu'HUMIRA n'entraîne pas la survenue ou l'aggravation d'une sténose.

Système hématopoïétique

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'HUMIRA. Le lien de causalité entre ces effets et l'emploi d'HUMIRA n'a pas été établi. On doit informer tous les patients qui prennent HUMIRA 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 HUMIRA chez les patients qui présentent des anomalies hématologiques importantes confirmées.

Réactions d'hypersensibilité

Environ 1 % des participants aux études cliniques qui recevaient HUMIRA ont eu des réactions allergiques (notamment : éruptions cutanées allergiques, réaction anaphylactoïde, réaction fixe d'origine médicamenteuse, réaction médicamenteuse d'origine non spécifiée, urticaire) (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Après la commercialisation d'HUMIRA, on a fait état de réactions allergiques graves, dont l'anaphylaxie, quoique très rarement. Si une réaction anaphylactique ou une autre

réaction allergique grave survient, il faut interrompre l'administration d'HUMIRA immédiatement et entreprendre le traitement qui s'impose.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue contient du caoutchouc naturel sec (latex). Le contact avec le capuchon en latex peut causer des réactions allergiques graves chez les personnes qui sont sensibles à cette matière (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Stylo ou seringue préremplie**).

Système immunitaire

Auto-immunité

L'emploi d'HUMIRA 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 HUMIRA, il faut interrompre celui-ci (voir **EFFETS SECONDAIRES, Aperçu des effets secondaires du médicament, Formation d'autoanticorps**).

Immunosuppression

Il se peut que les inhibiteurs du TNF, y compris HUMIRA, 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'HUMIRA 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 HUMIRA sur le développement et l'évolution des tumeurs cancéreuses, de même que sur les infections évolutives et (ou) chroniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et Cancers**; et **EFFETS SECONDAIRES, 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 HUMIRA, 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 HUMIRA, comparativement à 82 % des patients du groupe placebo. Chez un total de 37 % des sujets recevant HUMIRA et de 40 % de ceux recevant le placebo, les titres

d'anticorps dirigés contre au moins trois des cinq antigènes pneumococciques ont au moins doublé. Dans cette même étude, 98 % des patients qui recevaient HUMIRA 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 sujets recevant HUMIRA et de 63 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins deux des trois antigènes du virus grippal ont au moins quadruplé.

Les patients qui prennent HUMIRA peuvent recevoir des vaccins pendant le traitement par HUMIRA, 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 HUMIRA.

Infections

Tuberculose

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du TNF, des cas de tuberculose (dont les signes cliniques étaient souvent évocateurs de tuberculose disséminée ou extrapulmonaire) ont été associés à l'administration d'HUMIRA pendant des études cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives, Infections**). On a observé des cas de tuberculose après l'administration de toutes les doses d'HUMIRA à l'étude, mais la réactivation de la maladie était particulièrement fréquente après l'administration de doses plus élevées que la dose recommandée.

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou latente par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par HUMIRA. Le traitement de la tuberculose latente doit être amorcé avant d'entreprendre le traitement par HUMIRA. 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).

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 prophylactique approprié, conformément aux Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse et aux recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention*. Il faut également envisager un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par HUMIRA chez les patients qui ont des résultats négatifs au test de dépistage de la tuberculose latente, mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. 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. Des cas de tuberculose évolutive sont apparus chez des patients qui recevaient HUMIRA et dont le résultat du test de dépistage de la tuberculose latente était négatif, ainsi que chez certains patients qui avaient déjà reçu un traitement contre la tuberculose latente ou évolutive et qui recevaient un inhibiteur du TNF.

Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes évocateurs de tuberculose évolutive chez les patients qui prennent HUMIRA, 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); 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 HUMIRA. 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 chez 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.

Cancers

Dans les phases comparatives des études cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, dont HUMIRA, 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 HUMIRA, 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 cas de cancers, certains mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui recevaient des inhibiteurs du TNF. 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. Les cancers sont survenus après une période médiane de 30 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 postcommercialisation.

Des rapports postcommercialisation 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 deux fois supérieur à celui observé dans la population générale, même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF.

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'HUMIRA, 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 de ces études cliniques (durée médiane d'environ 1,7 an), comportant 6 539 patients et plus de 16 000 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé est d'environ 0,11 par 100 années-patients. Ce taux est environ 3 fois plus élevé que le taux attendu dans la population générale.

Dans le cadre d'études ouvertes à long terme sur HUMIRA, le rapport d'incidence standardisé (SIR) global de cancers était de 0,99 (intervalle de confiance [IC] à 95 %; 0,81 – 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 HUMIRA alors qu'un cancer est apparu pendant le traitement. Des précautions additionnelles s'imposent lorsqu'un traitement par HUMIRA est envisagé chez ces patients.

Cancers autres que lymphomes

Dans les phases comparatives des études sur HUMIRA chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de maladie de Crohn ou de psoriasis, on a observé un taux de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, de 6,6 (4,0, 10,8) par 1 000 années-patients (IC à 95 %) chez 3 917 patients qui avaient reçu HUMIRA, comparativement à un taux de 4,2 (1,8, 10,1) par 1 000 années-patients chez 2 247 témoins (durée médiane du traitement de 5,6 mois pour les patients qui recevaient HUMIRA et de 4,0 mois pour ceux du groupe témoin).

Dans les phases comparatives des études sur HUMIRA chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de maladie de Crohn ou de psoriasis, on a observé un taux de cancers de la peau non mélaniques de 9,9 (6,6, 14,8) par 1 000 années-patients (IC à 95 %) chez les patients qui recevaient HUMIRA, comparativement à un taux de 2,5 (0,8, 7,9) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin. Parmi ces cas de cancers de la peau, le taux de carcinomes malpighiens était de 2,5 (1,1, 5,5) par 1 000 années-patients (IC à 95 %) chez les patients qui recevaient HUMIRA et de 0,8 (0,1, 6,0) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin. Le taux de lymphomes était de 0,8 (0,2, 3,3) par 1 000 années-patients (IC à 95 %) chez les patients qui recevaient HUMIRA, comparativement à 0,8 (0,1, 6,0) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin.

On a observé un taux de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, d'environ 9,1 par 1 000 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 10,1 par 1 000 années-patients, et le taux observé de lymphomes était d'environ 1,1 par 1 000 années-patients. Ces études, d'une durée médiane d'environ 3,4 ans, ont porté sur 4 954 patients qui ont reçu HUMIRA 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 21 021 années-patients de traitement.

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 HUMIRA.

Système nerveux

L'emploi d'inhibiteurs du TNF, y compris HUMIRA, 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. Le médecin qui considère l'emploi d'HUMIRA chez un patient atteint d'une affection démyélinisante du système nerveux central (SNC) préexistante ou de survenue récente doit agir avec prudence.

Populations particulières

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-fœtal 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 s.c. une fois par semaine, avec méthotrexate, ou 373 fois l'ASC chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab par voie s.c., 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-fœtal 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 HUMIRA à la femme enceinte qu'en cas de nécessité manifeste.

Travail et accouchement

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

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'adalimumab passe dans le lait maternel ou dans la circulation générale après sa prise orale. Comme bon nombre de médicaments et d'immunoglobulines passent dans le lait maternel, et à cause du risque d'effets secondaires graves auquel pourrait être exposé le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement et l'adalimumab en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez l'enfant n'ont pas été complètement établies.

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 HUMIRA dans le cadre des études cliniques I à IV sur la polyarthrite rhumatoïde (PR I à PR IV). 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 HUMIRA 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 HUMIRA avec prudence chez ce type de patient.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Voici les effets secondaires les plus graves liés à l'emploi d'HUMIRA (adalimumab) (voir **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'HUMIRA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre d'études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis, 15 % des patients qui recevaient HUMIRA et 9 % des patients qui ont reçu le placebo ou le traitement de référence 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 PR I, PR II, PR III et PR IV, les effets secondaires ont entraîné l'abandon du traitement chez 7,0 et 4,0 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient HUMIRA ou le placebo respectivement. Les effets secondaires qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement par HUMIRA ont été les poussées cliniques (0,7 %), les éruptions cutanées (0,3 %) et la pneumonie (0,3 %).

Dans le cadre des études comparatives avec placebo menées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé huit décès chez les 1380 patients (0,58 %) traités par HUMIRA, comparativement à un décès chez les 690 patients (0,14 %) qui ont reçu le placebo. Le taux de mortalité dans les deux 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, 1,72) dans le groupe HUMIRA et de 0,25 (IC à 95 %; 0,00, 1,37) dans le groupe placebo.

HUMIRA a également été étudié chez 542 patients atteints (depuis moins de trois ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate (étude PR V). 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 PR I à PR IV portant sur HUMIRA. Dans le cadre de cette étude, on a observé cinq décès chez les 542 patients (0,92 %) traités par HUMIRA, comparativement à un décès chez les 257 patients (0,39 %) traités par le méthotrexate. Le taux de mortalité dans les deux groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM de 0,57 (IC à 95 %; 0,18, 1,32) dans le groupe HUMIRA et de 0,22 (IC à 95 %; 0,00, 1,23) dans le groupe méthotrexate.

HUMIRA a aussi été étudié chez 395 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre de deux études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte, chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de deux études comparatives avec placebo et chez plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre de cinq études comparatives avec placebo et de deux études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par HUMIRA 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 PR I à PR V portant sur HUMIRA. Durant la phase comparative des études sur le rhumatisme psoriasique, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par HUMIRA ou par le placebo. Durant la phase ouverte d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, deux 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, 1,43). Dans l'étude ouverte sur le psoriasis, cinq décès sont survenus parmi les 1 468 patients de l'étude totalisant 4 068,6 années-patients d'exposition.

Formation d'autoanticorps

Dans les études PR I à PR V, 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^e semaine des études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, on a détecté des anticorps antinucléaires (AAN) chez 11,9 % des patients qui recevaient HUMIRA 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 deux des 3441 patients qui ont reçu HUMIRA. 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 HUMIRA 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 d'HUMIRA. Il n'y a aucune corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets secondaires.

À plusieurs reprises au cours du traitement de 6 à 12 mois administré dans le cadre des études PR I, PR II et PR III, 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 HUMIRA. Chez les sujets qui recevaient simultanément du MTX, les anticorps se sont formés moins souvent que chez ceux qui ne recevaient que HUMIRA (1 et 12 % respectivement). Les anticorps peuvent se former plus souvent chez le patient qui reçoit HUMIRA en monothérapie toutes les 2 semaines que chez celui qui le reçoit 1 fois par semaine. Parmi les patients qui recevaient HUMIRA 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 d'HUMIRA est inconnu.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 10 % (38/376) des patients recevant HUMIRA. 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 HUMIRA 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 HUMIRA. 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 HUMIRA 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 HUMIRA.

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

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques, le taux de formation d'anticorps anti-adalimumab avec le traitement par HUMIRA 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 HUMIRA 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.

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

Dans le cadre d'études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis, la fréquence des infections s'élevait respectivement à 1,50 et 1,42 par année-patient chez les patients recevant HUMIRA et ceux 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 HUMIRA après la résolution de l'infection.

La fréquence des infections graves s'établissait à 0,03 par année-patient chez les patients traités par HUMIRA et chez les patients recevant le placebo ou le traitement de référence.

Dans le cadre des études comparatives et ouvertes sur HUMIRA, 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*, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus au cours des huit premiers mois du traitement et peuvent correspondre à la recrudescence d'une infection latente.

Réactions au point d'injection

Dans le cadre d'études comparatives, 15 % des patients traités par HUMIRA ont présenté une réaction au point d'injection (érythème et [ou] démangeaisons, saignement, douleur ou enflure), comparativement à 9 % 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.

Cancers

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

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 HUMIRA. 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 HUMIRA dans les cas graves de psoriasis et si le psoriasis ne s'atténue pas ou s'aggrave malgré l'utilisation d'un traitement topique.

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.

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 six mois et plus de 1500 pendant plus de un an (études PR I à PR V). 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 PR I à PR IV). Une autre étude (l'étude PR V) 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 1** 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 PR V). La fréquence des effets secondaires était comparable, qu'HUMIRA ait été administré une fois par semaine ou toutes les 2 semaines. Pendant l'étude PR III, les types et la fréquence des effets secondaires observés au cours de la phase de prolongation ouverte d'une durée de cinq ans étaient similaires à ceux observés au cours de la phase à double insu d'une durée d'un an.

Tableau 1. 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 polyarthrite rhumatoïde (études PR I, PR II, PR III, PR IV et PR V)

Système organique	HUMIRA 40 mg, voie s.c., q 2 sem. n = 1247 n (%)	HUMIRA (toutes les doses étudiées) n = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude PR V) n = 690 n (%)	MTX (étude PR V) n = 257 n (%)
Troubles gastro-intestinaux				
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)

Tableau 1. 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 PR I, PR II, PR III, PR IV et PR V)

Système organique	HUMIRA 40 mg, voie s.c., q 2 sem. n = 1247 n (%)	HUMIRA (toutes les doses étudiées) n = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude PR V) n = 690 n (%)	MTX (étude PR V) n = 257 n (%)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection				
Irritation au point d'injection	74 (5,9)	122 (6,3)	61 (8,8)	3 (1,2)
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)
Infections et infestations				
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)
Épreuves de laboratoire				
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)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif				
Polyarthrite rhumatoïde	11 (0,9)	28 (1,5)	7 (1,0)	2 (0,8)
Troubles du système nerveux				
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)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleurs pharyngolaryngées	33 (2,6)	44 (2,3)	9 (1,3)	7 (2,7)
Toux	31 (2,5)	42 (2,2)	4 (0,6)	9 (3,5)

Tableau 1. 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 PR I, PR II, PR III, PR IV et PR V)

Système organique	HUMIRA 40 mg, voie s.c., q 2 sem. n = 1247 n (%)	HUMIRA (toutes les doses étudiées) n = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude PR V) n = 690 n (%)	MTX (étude PR V) n = 257 n (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
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 2** 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 ouverte portant sur le rhumatisme psoriasique (études RP I, RP II et RP III).

Tableau 2. 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 les phases comparatives avec placebo et ouverte des études sur le rhumatisme psoriasique (études RP I, RP II et RP III)

Système organique	Études à double insu		Étude ouverte
	Placebo n = 211 n (%)	HUMIRA 40 mg, voie s.c. q 2 sem. n = 202 n (%)	HUMIRA 40 mg, voie s.c. q 2 sem, n = 382 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (0,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection			
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)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (3,3)	8 (4,0)	17 (4,5)
Herpes simplex	3 (1,4)	6 (3,0)	7 (1,8)
Infection fongique de la peau non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	-

Tableau 2. 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 les phases comparatives avec placebo et ouverte des études sur le rhumatisme psoriasique (études RP I, RP II et RP III)

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)
Épreuves de laboratoire			
Anomalies de la fonction hépatique	1 (0,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	5 (2,4)	5 (2,5)	5 (1,3)
Paresthésie	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (0,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Rhinite non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	3 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
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 deux 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 PR I à PR IV). Le **tableau 3** 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, dans le cadre des études I et II sur la spondylarthrite ankylosante (études SA I et SA II).

Tableau 3. 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 spondylarthrite ankylosante (études SA I et SA II)

Système organique	HUMIRA 40 mg, voie 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)

Tableau 3. 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 spondylarthrite ankylosante (études SA I et SA II)

Douleur au point d'injection	6 (2,4)	3 (2,0)
Réaction au point d'injection	8 (3,3)	1 (0,7)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	8 (3,3)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (2,0)	2 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,2)	3 (2,0)
Céphalées	11 (4,5)	4 (2,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
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 cinq études comparatives avec placebo et de deux 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 VI 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 cinq ans. Le profil d'innocuité d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas changé.

Les **tableaux 4 et 5** 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 (MC I et MC II) et le traitement d'entretien (études MC III et MC IV) par HUMIRA.

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 le traitement d'induction dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études MC I et MC II)

Système organique	HUMIRA 160 mg/80 mg n = 235 n (%)	HUMIRA 80 mg/40 mg n = 75 n (%)	Placebo n = 240 n (%)
Troubles oculaires			
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)
Troubles gastro-intestinaux			
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)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection			
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)
Infections et infestations			
Infection à staphylocoque	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Épreuves de laboratoire			
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)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypokaliémie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif			
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)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Céphalées	8 (3,4)	2 (2,7)	7 (2,9)

Tableau 4. 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 le traitement d'induction dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études MC I et MC II)

Système organique	HUMIRA 160 mg/80 mg n = 235 n (%)	HUMIRA 80 mg/40 mg n = 75 n (%)	Placebo n = 240 n (%)
Syndrome des jambes sans repos	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du système reproducteur et affections mammaires			
Prurit génital chez la femme	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
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)
Onychorhix	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 5. 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 le traitement d'entretien à l'insu dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études MC III et MC IV)

Système organique	HUMIRA voie s.c., 40 q 2 sem. et 40 mg q 1 sem. n = 554 n (%)	Placebo n = 279 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
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)

Tableau 5. 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 le traitement d'entretien à l'insu dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études MC III et MC IV)

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		

Psoriasis

L'emploi d'HUMIRA a été évalué chez 1 696 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 6** 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, dans le cadre des études comparatives I à III sur le psoriasis (Ps I à Ps III).

Tableau 6. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets secondaires ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur le psoriasis (études Ps I, Ps II et Ps III)

Système organique	HUMIRA, 80 mg x 1, puis 40 mg q 2 sem. (voie s.c.) n = 966 n (%)	Placebo + MTX n = 613 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	10 (1,0)	11 (1,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection		
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)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (1,2)	3 (0,5)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Arthralgie	10 (1,0)	3 (0,5)

Troubles du système nerveux

Céphalées	19 (2,0)	14 (2,3)
-----------	----------	----------

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

Autres effets secondaires fréquents du médicament durant les études cliniques

Les autres effets secondaires fréquents (incidence ≥ 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

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (incidence < 1 %)

Voici les effets secondaires graves peu fréquents, observés chez moins de 1 % des participants aux études cliniques PR I à PR V, aux études cliniques RP I et RP II, aux études cliniques SA I et SA II, aux études sur le traitement d'entretien de la maladie de Crohn et aux études cliniques Ps I à Ps III, qui ont reçu HUMIRA :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, neutropénie, pancytopenie;

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, 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, cellulite, cystite, infection liée au dispositif d'administration, diverticulite, érysipèle, état septique à <i>Escherichia</i> , gastroentérite, infection herpétique, zona, histoplasmosé, 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 péri-anal, pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, état septique, choc septique, sinusite, tuberculose, infection des voies urinaires, urosepsie, 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 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, encéphalopathie hypertensive, tremblement intentionnel, sclérose en plaques, paresthésie, tremblements;
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.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

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

Au cours des études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde (études PR I à PR IV), 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 trois ans) (étude PR V), 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, 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.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Les effets secondaires suivants ont été signalés après la commercialisation d'HUMIRA :

Troubles cardiaques :	infarctus du myocarde
Troubles gastro-intestinaux :	perforation de l'intestin
Effets secondaires hématologiques :	thrombocytopénie [†]
Réactions d'hypersensibilité :	anaphylaxie [‡] , œdème de Quincke (angio-œdème) et œdème angioneurotique
Troubles du système immunitaire :	sarcoïdose
Infections :	réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) [†]
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	syndrome pseudo-lupique ^{†*}
Néoplasie :	lymphome T hépatosplénique [†] , leucémie [†]
Troubles du système nerveux :	accident cérébrovasculaire, troubles démyélinisants (par exemple, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique)
Réactions cutanées :	alopécie, vasculite cutanée, érythème polymorphe, 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

[†] Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

^{*} Voir **EFFETS SECONDAIRES, Aperçu des effets secondaires du médicament**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences 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 HUMIRA (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 HUMIRA.

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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 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'HUMIRA (adalimumab) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient simultanément du MTX (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Les données obtenues n'incitent pas à penser qu'il faille adapter la posologie relative à HUMIRA ou au MTX.

Interactions médicament-médicament

Tableau 7. 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 HUMIRA, peut également entraîner des toxicités semblables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi avec l'anakinra).
Méthotrexate	Après l'administration d'HUMIRA 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 ÉTUDES CLINIQUES).
Autres	<p>Les interactions entre HUMIRA 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 HUMIRA 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>
Définitions :	ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; TNF = facteur de nécrose tumorale

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

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

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.

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez l'enfant n'ont pas été complètement établies.

Gériatrie

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité d'HUMIRA (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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées.**

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

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. L'appartenance raciale du patient n'exige aucune adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique

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

États morbides

Le comportement pharmacocinétique d'HUMIRA s'est révélé comparable chez le volontaire sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 HUMIRA. Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent HUMIRA 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 d'HUMIRA à raison de 40 mg toutes les semaines.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Polyarthrite rhumatoïde

Chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 40 mg d'HUMIRA 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 d'HUMIRA 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 après cette période de temps.

Spondylarthrite ankylosante

Chez le patient atteint de spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 40 mg d'HUMIRA 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 antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) pendant le traitement par HUMIRA.

Maladie de Crohn

Chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'HUMIRA à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de quatre injections sous-cutanées le même jour ou de deux injections sous-cutanées par jour pendant deux jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2.

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

Pendant le traitement par HUMIRA, 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 **ÉTUDES CLINIQUES**).

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 quatre 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 de temps.

L'emploi d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn a été évalué dans le cadre d'études cliniques comparatives pendant une période d'une année. Dans le cadre des études ouvertes, l'emploi d'HUMIRA a été évalué chez 510 patients sur 1594 pendant une période de trois ans, et chez 118 patients sur 1594 pendant une période d'au moins cinq ans.

Psoriasis

Chez l'adulte atteint de psoriasis, la posologie recommandée d'HUMIRA est une dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée, une 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 de temps.

Dose oubliée

Il faut dire au patient qui oublie une dose d'HUMIRA de s'injecter la dose dès qu'il s'aperçoit de son oubli, puis de s'injecter la prochaine dose suivant l'horaire d'administration habituel.

Administration

HUMIRA 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 avoir montré la bonne technique d'injection sous-cutanée au patient.

Avant l'injection sous-cutanée du produit, il faut examiner soigneusement la solution dans le stylo ou la seringue préremplie afin de détecter toute particule en suspension ou tout changement de couleur. Si le produit contient des particules ou a changé de couleur, il ne doit pas être administré. Comme HUMIRA ne contient aucun agent de conservation, il faut également jeter tout médicament restant dans la seringue ou le stylo après l'administration de la dose.

NOTE : Le capuchon de l'aiguille contient du caoutchouc naturel sec (latex), que les personnes sensibles à cette substance ne doivent pas manipuler.

Il faut montrer au patient qui utilise les seringues préremplies à s'injecter tout le contenu de la seringue (0,8 mL), afin de s'administrer toute la dose de 40 mg d'HUMIRA, selon les instructions fournies dans : **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**.

Il faut changer de point d'injection à chaque injection et ne jamais injecter le produit dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (voir **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**).

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La dose maximale tolérée d'HUMIRA (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.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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, 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.

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 % (CI₅₀) est de 1 à 2 x 10⁻¹⁰ M).

Pharmacodynamie

Après l'administration d'HUMIRA (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. 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'HUMIRA.

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_{max}) de Hill, comme on peut le voir à la **figure 1**.

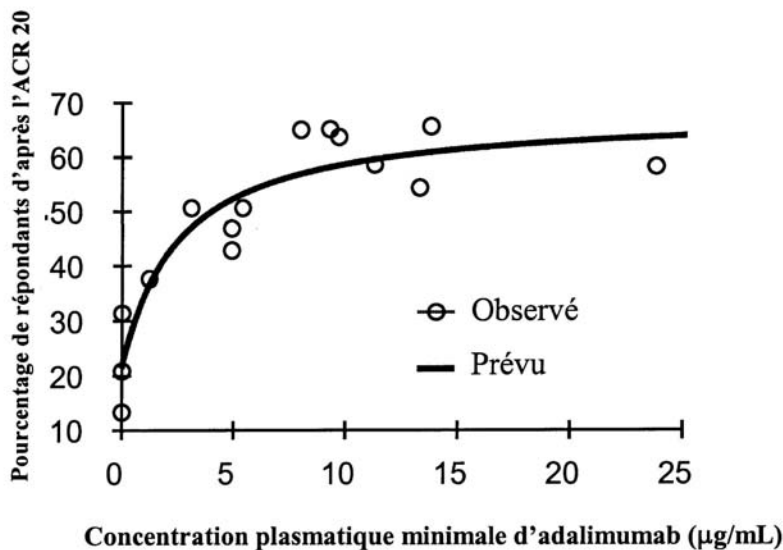


Figure 1. Relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité, mesurée suivant les critères de réponse ACR 20 de l'American College of Rheumatology.

L'évaluation de la concentration nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal (CE₅₀), 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 2 et 3.

Pharmacocinétique

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 (i.v.) 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 (i.v.) 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 avec du MTX ou sans 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 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.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg d'HUMIRA 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 ± 56 h. 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 (i.v.) 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.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Le comportement pharmacocinétique d'HUMIRA chez l'enfant n'a pas été étudié.

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.

Sexe

D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et après correction des données en fonction du poids corporel, on n'a observé aucune différence liée au sexe du sujet en ce qui a trait au comportement pharmacocinétique de l'adalimumab.

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, États morbides**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver HUMIRA (adalimumab) au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C. Conserver dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration. **CRAINT LE GEL.** Craint la lumière. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Les aiguilles et les seringues souillées (y compris le stylo) 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 enjoindre à ne jamais réutiliser ces articles.

Le patient doit toujours vérifier auprès d'un professionnel de la santé (comme un médecin, une infirmière ou un pharmacien) pour obtenir les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues souillées (y compris le stylo). Il doit observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues. **NE JAMAIS** mettre l'aiguille ou la seringue souillée (y compris le stylo) dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.

- Il faut jeter les aiguilles et seringues souillées (y compris le stylo) 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 peuvent être jetés à la poubelle. Le plateau ainsi que son couvercle peuvent être recyclés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HUMIRA (adalimumab) est une solution stérile pour administration sous-cutanée, préparée dans les conditionnements suivants :

Stylo

Le stylo HUMIRA[®] est offert dans une boîte de carton contenant 2 plateaux de 1 dose chacun. Chaque plateau de 1 dose comprend 1 tampon d'alcool et 1 stylo uniservice renfermant une seringue de verre de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 13 mm (1/2 po) de longueur. La seringue contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).

Seringue préremplie

La seringue préremplie HUMIRA est offerte dans une boîte de carton contenant 2 plateaux de 1 dose chacun. Chaque plateau de 1 dose comprend 1 tampon d'alcool ainsi que 1 seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 13 mm (1/2 po) de longueur. La seringue contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).

Liste des ingrédients non médicinaux

Outre l'ingrédient actif adalimumab, chaque stylo ou seringue préremplie contenant 50 mg/mL d'HUMIRA renferme les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, phosphate monosodique dihydraté, polysorbate 80, citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (ajouté au besoin, pour ajuster le pH) et eau pour préparations injectables.

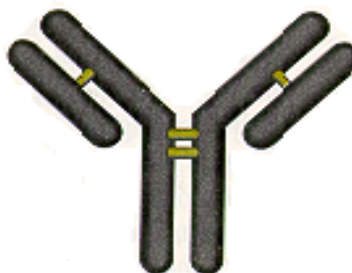
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

1. 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 : 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 : L'adalimumab 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 spectrométrie de masse sur appareil Q-TOF et électrophorèse sur gel SDS, s'élève à 148 kDa.

Caractéristiques du produit : HUMIRA est offert sous forme de solution stérile sans agent de conservation, pour administration sous-cutanée. La solution d'adalimumab est limpide et incolore, et a un pH de 5,2. HUMIRA (adalimumab) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 ayant une affinité spécifique pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain. Le recours à la technologie d'expression des phages (« phage

display ») a permis d'obtenir cet anticorps dont les chaînes légères et lourdes sont constituées de régions variables humanisées et de régions constantes IgG1: κ humaines. 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. Il est constitué de 1330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kDa.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

Polyarthrite rhumatoïde

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 (s.c.) en association avec le méthotrexate (MTX) (de 12,5 à 25 mg, études I, III et V sur la polyarthrite rhumatoïde [PR I, PR III et PR V]) ou en monothérapie (études II et V sur la polyarthrite rhumatoïde [PR II et PR V]), ou encore en association avec d'autres antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) (étude IV sur la polyarthrite rhumatoïde [PR IV]). Le **tableau 8** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive.

Tableau 8. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
PR I	comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA, 20, 40 ou 80 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	200	54,8 ± 11,9	75,5
			60	55,2 ± 10,9	83,3
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. Placebo Sous-cutanée 26 semaines	434	53,0 ± 12,3	77,4
			110	53,5 ± 13,2	77,3
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. Placebo Sous-cutanée 52 semaines	419	56,2 ± 12,1	75,9
			200	55,6 ± 12,0	73,0
	phase de prolongation ouverte	HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	553	55,71 ± 12,02	74,7
Étude PR IV	comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	315	55,2 ± 12,7	80,0
			315	55,7 ± 12,4	79,7
Études PR I à PR IV réunies	comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire	HUMIRA Placebo	1368	54,7 ± 12,3	77,3
			685	55,3 ± 12,3	77,7
Étude PR V	comparative avec traitement de référence, multicentrique, à double insu et avec groupe parallèle, de phase III	HUMIRA, 40 mg q 2 sem. HUMIRA 40 mg q 2 sem. + MTX q 1 sem. MTX q 1 sem. Sous-cutanée et orale 104 semaines	274	52,1 ± 13,5	77,4
			268	51,9 ± 14,0	72,0
			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 PR II) et 56,2 ans (groupe HUMIRA, étude PR III). L'âge moyen des participants à l'étude PR V 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 PR II) à 80,3 kg (groupe placebo, étude PR III). Le poids moyen des participants à l'étude PR V 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 PR III) et 83,3 % (groupe placebo, étude PR I). De même, le pourcentage de participantes à l'étude PR V 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 PR I) et 99,1 % (groupe placebo, étude PR II). Le pourcentage de Blancs dans l'étude PR V variait entre 93,3 % (groupe HUMIRA + MTX) et 94,2 % (groupe MTX). Le fort pourcentage de participants de race blanche à l'étude PR II 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 plus de 60 mois. L'efficacité et l'innocuité d'HUMIRA ont été évaluées dans le cadre de 5 études comparatives bien conçues, à double insu et avec répartition aléatoire.

L'étude PR I 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 PR II 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 PR III 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 5 ans.

L'étude PR IV 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 PR V a porté sur 799 patients atteints (depuis moins de trois 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 une fois par semaine, pendant 104 semaines.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'HUMIRA a été évaluée chez 413 patients dans le cadre de deux 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 9** résume les études cliniques comparatives I et II sur le rhumatisme psoriasique (études RP I et RP II) ayant porté sur les patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif.

Tableau 9. 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
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	151 162	48,6 \pm 12,5 49,2 \pm 11,1	43,7 45,1
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 49	50,4 \pm 11,0 47,7 \pm 11,3	43,1 49,0
RP I et II	comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation de MTX (étude I) et d'ARMM (étude II)	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

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 deux études variait entre 47,7 ans (groupe placebo, étude RP II) et 50,4 ans (groupe HUMIRA, étude RP II). Le poids moyen variait entre 85,5 kg (groupe placebo, étude RP I) et 91,5 kg (groupe HUMIRA, étude RP II). Le pourcentage de participantes se situait entre 43,1 % (groupe HUMIRA, étude RP II) et 45,1 % (groupe placebo, étude RP I). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 93,8 % (groupe placebo, étude RP I) et 98,0 % (groupe HUMIRA, étude RP II). On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les deux études, 383 patients ont participé à une étude de prolongation ouverte (**Tableau 10**) pour recevoir HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Tableau 10. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité à long terme 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
RP III	multinationale, multicentrique, ouverte, de prolongation des études I et II	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 à 88,0)	44,6

Définition : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Description des études cliniques

L'étude RP I 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 RP II 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 RP III 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 RP I et RP II.

Spondylarthrite ankylosante

L'innocuité et l'efficacité d'HUMIRA administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans le cadre de deux 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 deux études, 315 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive (définie comme répondant à au moins deux des trois critères suivants : 1) un score ≥ 4 cm à l'indice BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]), 2) un score ≥ 40 mm à l'ÉVA (échelle visuelle analogue) pour l'ensemble des dorsalgies, et 3) des raideurs matinales d'une durée ≥ 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.

Maladie de Crohn

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de doses multiples d'HUMIRA ont été évaluées chez plus de 1500 patients 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*] ≥ 220 et ≤ 450) dans le cadre d'études à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo. Les patients pouvaient prendre en concomitance des aminosalicylates, 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 11** résume les études cliniques comparatives I à III et VI sur la maladie de Crohn (MC I à MC III et MC VI) et le **tableau 12** résumé les études cliniques ouvertes IV et V (MC IV et MC V) ayant porté sur des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive.

Tableau 11. 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
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 - 74)	55,6
		Placebo	74	37 ± 13 (19 - 74)	50,0
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 - 75)	68,6
		Placebo	166	37,4 ± 11,9 (18 - 75)	60,8
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 - 73)	62,7
		HUMIRA, 40 mg q 1 sem.	257	37,8 ± 12,1 (18 - 75)	61,1
		Placebo	261	36,9 ± 11,4 (18 - 75)	62,1
		Sujets non répartis de façon aléatoire	76	36,1 ± 13,6 (19 - 75)	60,5
		Sous-cutanée			
		56 semaines			

Tableau 11. 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
MC VI	multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Les sujets 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 sujets 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. = une fois par semaine; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; TNF = facteur de nécrose tumorale

Tableau 12. 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
MC IV	phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo MC I	<p>Les sujets 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 trois 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 sujets ont amorcé la phase de prolongation à long terme d'une durée allant jusqu'à plus de cinq ans (incluant la période de l'étude MC I); les sujets 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.</p> <p>Tous les sujets</p>	276	39 (18 à 74)	54,7
MC V	phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo MC II ou MC III	<p>Les sujets 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 sujets provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie q 2 sem. ou q 1 sem.</p> <p>Cohorte de l'étude MC III</p> <p>Cohorte de l'étude MC II</p>	467 310	Tous 38 (17 à 750)	Tous 62,4
Définitions : q 1 sem. = une fois par semaine; 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 MC I et MC II.

Dans le cadre de l'étude MC I, 299 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF ont été répartis de façon aléatoire dans un des quatre 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 MC II, 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 MC III.

Pendant la phase ouverte de l'étude MC III, 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 un des trois 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 MC VI 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 sujets 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.

Psoriasis

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

1 600 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 13** résume les études cliniques comparatives I à III (Ps I à Ps III) ayant porté sur les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

Tableau 13. 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
Ps I	<p><u>Phase A</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des sujets atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave (score à l'indice PASI \geq 12, surface corporelle atteinte \geq 10 %); les sujets ont reçu, selon une répartition aléatoire (2:1), soit HUMIRA, soit le placebo</p> <p><u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les sujets ayant obtenu une réponse PASI \geq 75 à la semaine 16 ont reçu HUMIRA</p> <p><u>Phase C</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo; les sujets 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.</p>	Dose initiale 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 – 17 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	606	43,9 \pm 13,2	30,7
		<u>Phase C – 19 semaines</u> HUMIRA, 40 mg q 2 sem.	250	44,3 \pm 13,0	29,6
	Placebo	240	43,4 \pm 13,2	25,4	
		Sous-cutanée 52 semaines			
Ps II	<p>multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec placebo et traitement de référence menée chez des sujets 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</p>	HUMIRA, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.	108	42,9 \pm 12,6	35,2
		Placebo	53	40,7 \pm 11,4	34,0
		MTX en capsules (de 7,5 à 25,0 mg)	110	41,6 \pm 12,0	33,6
		Sous-cutanée et orale 16 semaines			

Tableau 13. 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 = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
Ps III	multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo évaluant diverses posologies d'adalimumab chez des sujets 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.	45	45,8 \pm 11,6	28,9
		HUMIRA, 80 mg suivis de 40 mg q 1 sem.	50	43,8 \pm 13,3	34,0
		Placebo	52	43,3 \pm 13,1	34,6
		Sous-cutané 12 semaines			
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 (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)					

Au début de l'étude Ps I, 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.

Au début de l'étude Ps II, 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, 1 468 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 Ps I 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 première partie de l'étude de prolongation. Des 233 patients de l'étude Ps I 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 première dose d'adalimumab de l'étude Ps I jusqu'à la fin de la première partie de l'étude de prolongation.

Résultats des études

Polyarthrite rhumatoïde

Réponse clinique

Études PR I, PR II et PR III

Le pourcentage de patients traités par HUMIRA chez qui on a observé une réponse ACR 20, 50 ou 70 était uniforme durant les trois études. Les résultats de ces trois études sont résumés au **tableau 14**.

Tableau 14. Réponses ACR dans le cadre des études comparatives avec placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)

Réponse		Étude PR I*		Étude PR II*			Étude PR III*	
		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 PR I à la semaine 24, étude PR II à la semaine 26 et étude PR III aux semaines 24 et 52

** $p < 0,01$ pour HUMIRA vs le 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 PR II et PR III figurent au **tableau 15**. Les taux de réponse ACR et l'amélioration au niveau de tous les critères de réponse ACR ont été maintenus jusqu'à la 104^e semaine. Au cours de la période de 2 ans de l'étude PR III, 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 réponses 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 PR III.

Tableau 15. Résultats relatifs aux critères de réponse ACR considérés durant les études PR II et PR III

Critère d'évaluation (médiane)	Étude PR II				Étude PR III					
	Placebo n = 110		HUMIRA 40 mg q 2 sem. n = 113		Placebo + MTX n = 200			HUMIRA 40 mg q 2 sem. + MTX (n = 207)		
	Début	26 ^e semaine	Début	26 ^e semaine	Début	24 ^e semaine	52 ^e semaine	Début	24 ^e semaine	52 ^e semaine
Nombre d'articulations douloureuses (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 [†]	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 [†]	7,5	6,3	7,5	4,5**	5,4	3,9	4,3	5,2	2,0*	1,8*
Douleur [†]	7,3	6,1	7,3	4,1**	6,0	3,8	4,6	5,8	2,1*	1,9*
Indice d'invalidité (HAQ) [‡]	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*

[†] Échelle visuelle analogue; 0 = la moins évolutive, 10 = la plus évolutive

[‡] 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 vs le 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 PR III est illustrée à la **figure 2**. Durant l'étude PR III, 85 % des patients qui satisfaisaient aux critères de réponse ACR 20 à la 24^e semaine les remplissaient encore à la 52^e semaine. Dans le cas des études PR I et PR II, les courbes de réponse ACR 20 en fonction du temps écoulé étaient comparables.

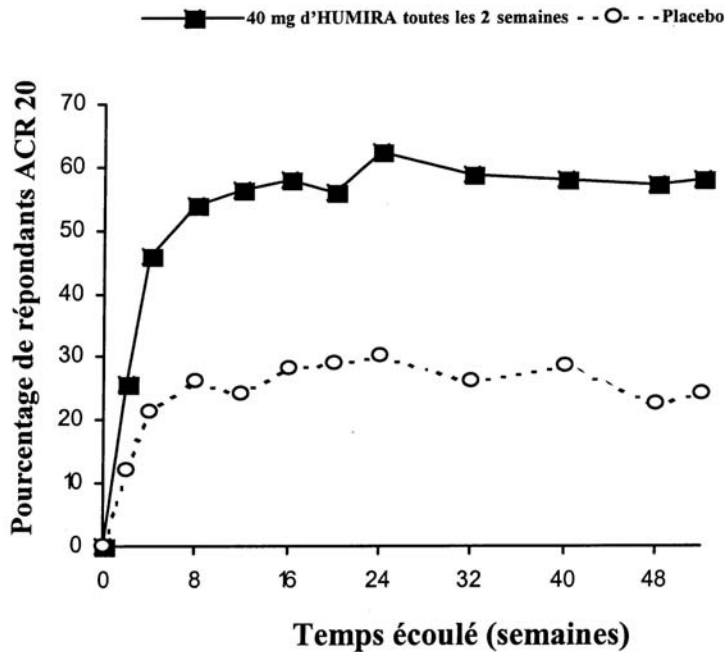


Figure 2. Étude PR III : Courbe de réponse ACR 20 sur 52 semaines

Étude PR IV

Durant l'étude PR IV, 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^e 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 PR I, 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 première semaine (première évaluation prévue). De même, pendant les études PR II, PR III et PR IV, une différence statistiquement significative quant à la réponse ACR 20 a été relevée à la 2^e semaine (première

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 PR V

Dans l'étude PR V 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^e semaine, et les réponses se sont maintenues jusqu'à la 104^e semaine. Les réponses cliniques dans l'étude PR V sont présentées au **tableau 16**.

À la 52^e 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^e semaine.

Au cours de la période de deux 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 six mois consécutifs), comparativement à 27,2 % des patients qui prenaient le MTX en monothérapie ($p < 0,001$).

Tableau 16. Réponses cliniques obtenues durant l'étude PR V (répartition aléatoire de tous les sujets)

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

^a $p < 0,05$ pour l'association HUMIRA + MTX vs le méthotrexate seul pour l'ACR 20

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

^b $p < 0,001$ pour l'association HUMIRA + MTX vs HUMIRA seul

^c La réponse clinique importante est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 maintenue pendant une période de six mois consécutifs.

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

À la 52^e semaine et à la 104^e semaine de traitement dans l'étude PR V, 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^e semaine et la variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52^e semaine et à la 104^e semaine.

Les cotes relatives au DAS28 pour l'étude PR V sont présentées au **tableau 17**.

Tableau 17. Variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52^e semaine et à la 104^e semaine dans le cadre de l'étude PR V (répartition aléatoire de tous les sujets)

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

^a $p < 0,001$ pour l'association HUMIRA + MTX vs le méthotrexate seul

^b $p < 0,001$ pour l'association HUMIRA + MTX vs 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 PR III, 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 18**. 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 18. Étude PR III : Variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies avec le traitement de base par le méthotrexate

RDOD	Placebo + MTX n = 200	HUMIRA ^a + MTX n = 207	HUMIRA ^a + MTX et placebo + MTX (IC à 95 % ^{**})	valeur de <i>p</i>
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

^a 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

Au cours de la phase de prolongation ouverte de l'étude PR III, on a mené une évaluation radiologique chez 77 % des participants originaux qui avaient reçu HUMIRA, peu importe à quelle dose. Après 2 ans, l'inhibition de l'évolution des lésions structurelles évaluée selon la cote globale de Sharp était soutenue chez les patients; l'évolution de ces lésions était nulle chez 54 % des patients (absence d'évolution définie par une variation de la cote nulle ou de valeur négative). Après 5 ans, on a mené une évaluation radiologique chez 55 % des patients traités au départ par HUMIRA à raison de 40 mg toutes les 2 semaines. Après 3 et 5 ans, l'inhibition de l'évolution des lésions structurelles était soutenue chez les patients; l'évolution de ces lésions était nulle chez 65,8 et 58,4 % des patients, respectivement (absence d'évolution définie par une variation de la cote globale de Sharp $\leq 0,5$).

Dans le cadre de l'étude PR V, 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^e semaine sont présentés au **tableau 19**. 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^e semaine, qui s'est maintenue à la 104^e semaine.

Tableau 19. Variation moyenne observée sur les radiographies (intervalle de confiance à 95 %) dans le cadre de l'étude PR V

Réponse		MTX ^a n = 257	HUMIRA ^{a,b} n = 274	HUMIRA + MTX n = 268
52 ^e 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 ^e 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)

^a $p < 0,001$ pour l'association HUMIRA + MTX vs le MTX seul à la 52^e semaine et à la 104^e semaine et pour l'association HUMIRA + MTX vs HUMIRA seul à la 104^e semaine.

^b $p < 0,01$ pour l'association HUMIRA + MTX vs HUMIRA seul à la 52^e semaine

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

Le pourcentage de patients ne présentant aucune évolution des lésions structurelles (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^e semaine (63,8 et 37,4 %, respectivement, $p < 0,001$) et à la 104^e 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 PR I à PR IV, 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^e semaine de l'étude PR III, 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^e semaine (pendant le volet à double insu de l'étude), cette amélioration était soutenue jusqu'à la 104^e semaine (pendant le volet ouvert de l'étude); cette amélioration a été maintenue chez une proportion semblable de patients jusqu'à la 260^e semaine (5 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.

L'amélioration des résultats évalués au moyen du questionnaire SF-36 a été mesurée et a persisté jusqu'à la 156^e semaine (3 ans).

Dans le cadre de l'étude PR V, 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^e semaine, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à la 104^e 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^e semaine et à la 104^e semaine, respectivement.

Rhumatisme psoriasique

Réponse clinique

Études RP I, RP II et RP III

HUMIRA s'est révélé supérieur au placebo pour toutes les mesures d'évolution de la maladie ($p < 0,001$), comme le montrent les **tableaux 20 et 21**. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu HUMIRA, les réponses cliniques étaient observables au cours de la première 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 23** 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 20 Réponses ACR et PASI dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude RP I) (Pourcentage de patients)

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

[†] $p < 0,001$ 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 21. Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude RP I)

Paramètre moyenne (médiane)	Placebo [†] n = 162		HUMIRA [‡] n = 151	
	Départ	24 ^e semaine	Départ	24 ^e 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 de l'évolutivité de la maladie par le médecin ^a	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Évaluation globale de l'évolutivité de la maladie par le patient ^a	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Douleur ^a	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)
Indice d'invalidité (HAQ) ^b	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
Taux de CRP (mg/dL) ^c	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

Tableau 21. Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude RP I)

	Placebo [†] n = 162	HUMIRA [‡] n = 151
[†]	À l'analyse des données présentées, le nombre correspondant à n à la 24 ^e semaine pourrait être inférieur à 162 pour le placebo ou à 151 pour HUMIRA.	
[‡]	$p < 0,001$, comparaison entre HUMIRA et le placebo, fondée sur les variations des moyennes.	
^a	Échelle visuelle analogue : 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 structurales 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 structurales chez les patients traités par HUMIRA, comparativement à ceux traités par le placebo. Comme le montre le **tableau 22**, 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 deux groupes était de zéro.

Tableau 22. Variation moyenne observée sur les radiographies à la 24^e semaine dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude RP I)[†]

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

[†] Analyse réalisée chez les patients dont on avait les clichés radiographiques au début de l'étude et à la 24^e 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 structurelles plus marquée que celle des patients traités par le placebo à la semaine 24, telle que mise en évidence par les radiographies (**Tableau 23**).

Tableau 23. Variation de la cote globale de Sharp modifiée[‡] observée dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude RP III)

Réponse		Placebo	HUMIRA	
		n = 141	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)

‡ 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^e semaine, qui s'est maintenue pendant une période pouvant aller jusqu'à 84 semaines (**Tableaux 24 et 25**).

Tableau 24. Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données) (Étude RP I)

Indice d'invalidité HAQ		Placebo n = 162		HUMIRA 40 mg toutes les 2 sem n = 151		Valeur de p^a
		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 $p = 0,001$.

a 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 (≥ 3 % de la surface corporelle, < 3 % de la surface corporelle) comme facteurs.

Définitions : HAQ = questionnaire sur l'état de santé; ÉT = écart-type

Tableau 25. Variation moyenne observée par rapport aux valeurs de départ de l'indice d'invalidité HAQ par visite (sujets de l'étude RP I ayant reçu HUMIRA après répartition aléatoire)

Visite	n	Valeur de départ ^a 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 - 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.

a Dernière évaluation avant la première 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.

Spondylarthrite ankylosante

Réponses cliniques

Les résultats de l'étude SA I 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 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 **figure 3** et au **tableau 26**.

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

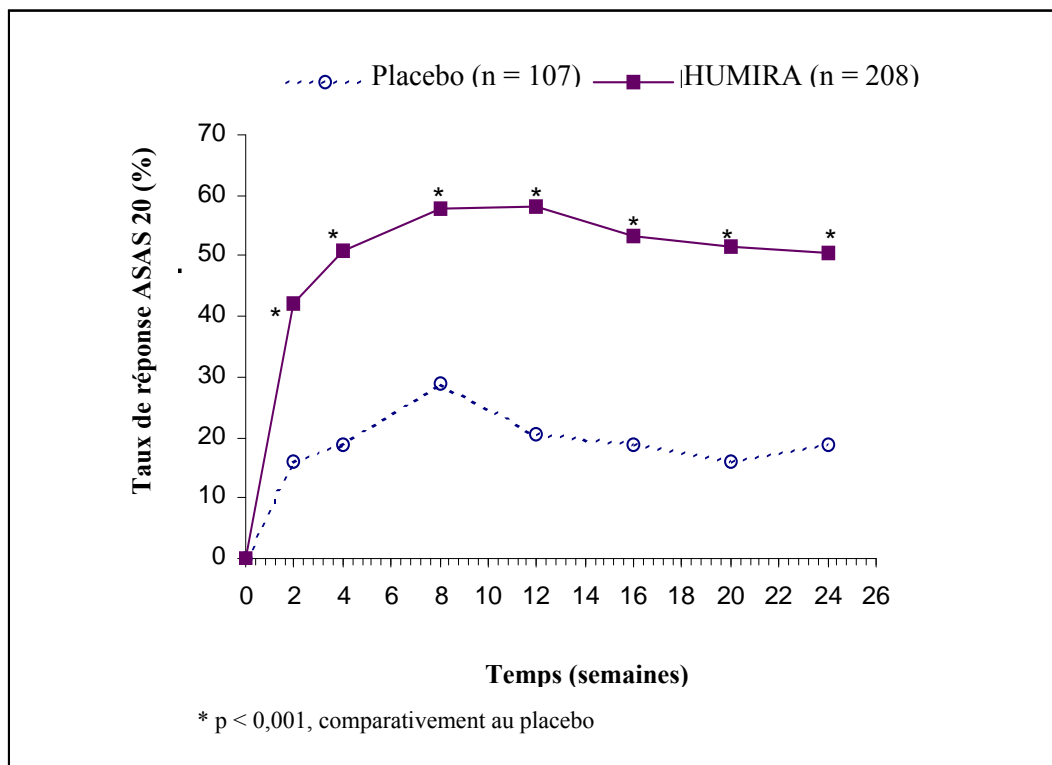


Figure 3. Taux de réponse ASAS 20 à chaque visite de l'étude SA I.

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 quatre 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 26. Éléments de définition de l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude SA I

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 ^a	65	60	63	38
Ensemble des dorsalgies	67	58	65	37
Inflammation ^b	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

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

b 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 d'inactivité 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 deuxième étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo menée chez 82 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (étude II sur la spondylarthrite ankylosante).

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.

Maladie de Crohn

Réponses cliniques

Études MC I et MC II

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 MC I) que chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab (étude MC II) (**Tableaux 27 et 28**, 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 27. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (étude MC I) (pourcentage de patients)

Réponse		Placebo n = 74	HUMIRA, 160 mg/80 mg n = 76
Semaine 4	Rémission clinique	12 %	36 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		23,4 (10,3, 36,4)
	Réponse clinique (RC-100)	24 %	49 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,4 (9,5, 39,3)
	Réponse clinique (RC-70)	34 %	58 %**
	Différence ^a (IC à 95 %]		24,1 (8,6, 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 28. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude MC II) (pourcentage de patients)

Réponse		Placebo n = 166	HUMIRA, 160 mg/80 mg n = 159
Semaine 4	Rémission clinique	7 %	21 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		14,2 (6,7, 21,6)
	Réponse clinique (RC-100)	25 %	38 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		13,7 (3,7, 23,7)
	Réponse clinique (RC-70)	34 %	52 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		17,8 (7,3, 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 29** 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 29. Rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude MC II)

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 MC III

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 30**).

Tableau 30. Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) (étude MC III)

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 ^a (IC à 95 %)		22,5 (13,2, 31,7)	29,4 (19,8, 39,1)
	Réponse clinique (RC-100)	27 %	52 %*	52 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		25,3 (15,3, 35,3)	25,8 (15,5, 36,0)
	Réponse clinique (RC-70)	28 %	54 %*	56 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		25,8 (15,8, 35,9)	27,8 (17,5, 38,1)
Semaine 56	Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,3 (15,6, 32,9)	29,6 (20,5, 38,7)
	Réponse clinique (RC-100)	17 %	41 %*	48 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,8 (15,6, 34,0)	31,3 (21,7, 40,9)
	Réponse clinique (RC-70)	18 %	43 %*	49 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		25,4 (16,9, 34,7)	31,4 (21,7, 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 MC III, 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 (deux schémas posologiques),

comparativement à 6 patients sur 47 dans le groupe placebo, ne présentaient pas de fistule avec écoulement lors des deux 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**).

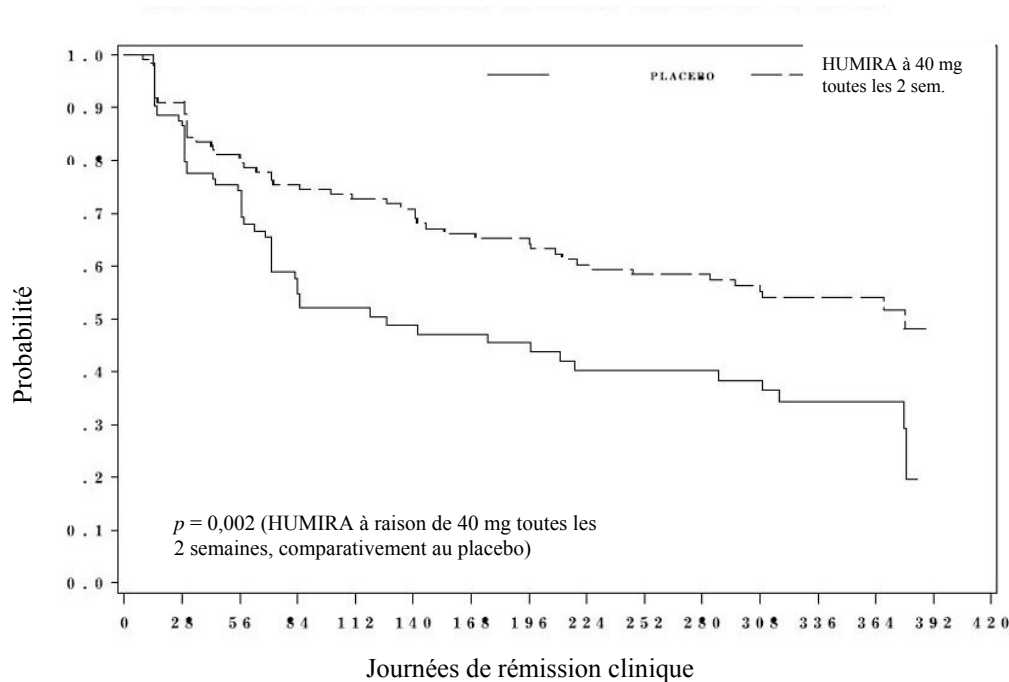


Figure 4 : Journées où les patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 4 (phase d'induction) étaient en rémission dans le cadre de l'étude MC III

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 MC III 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 neuf 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 quatre 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 de temps.

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 MC I et MC II et aux semaines 26 et 56 de l'étude MC III.

Étude MC VI

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 huit 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

Psoriasis

Réponse clinique

Dans les études Ps I à Ps III, 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 Ps I et Ps II et à la semaine 12 pour l'étude Ps III. 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 Ps I, il y avait un deuxième 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 Ps I, 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 première visite de l'étude (toutes les valeurs de $p < 0,001$ vs le placebo).

Dans le cadre des études Ps I et Ps II, 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 (**tableaux 31 et 32**). 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 Ps II, 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 31. Étude Ps I – 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 % ^a
≥ PASI 90	1,8 %	45,0 % ^a
PASI 100	0,8 %	20,0 % ^a
ÉGM : lésions disparues ou minimales	4,3 %	62,2 % ^a

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 32. Étude Ps II – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo n = 53	Humira n = 10	Humira, 40 mg q 2 sem. n = 108
≥PASI 75	1,9 %	100 %	79,6 % ^{a, b}
≥ PASI 90	1,3 %	0 %	51,9 % ^{a, b}
PASI 100	0,9 %	0 %	16,7 % ^{a, b}
ÉGM : lésions disparues ou minimales	1,3 %	0 %	73,1 % ^{a, b}

$p < 0,001$, comparativement au placebo
 $p < 0,001$, 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 réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 de la semaine 0 à la semaine 24 de l'étude Ps I sont présentés à la **figure 5**.

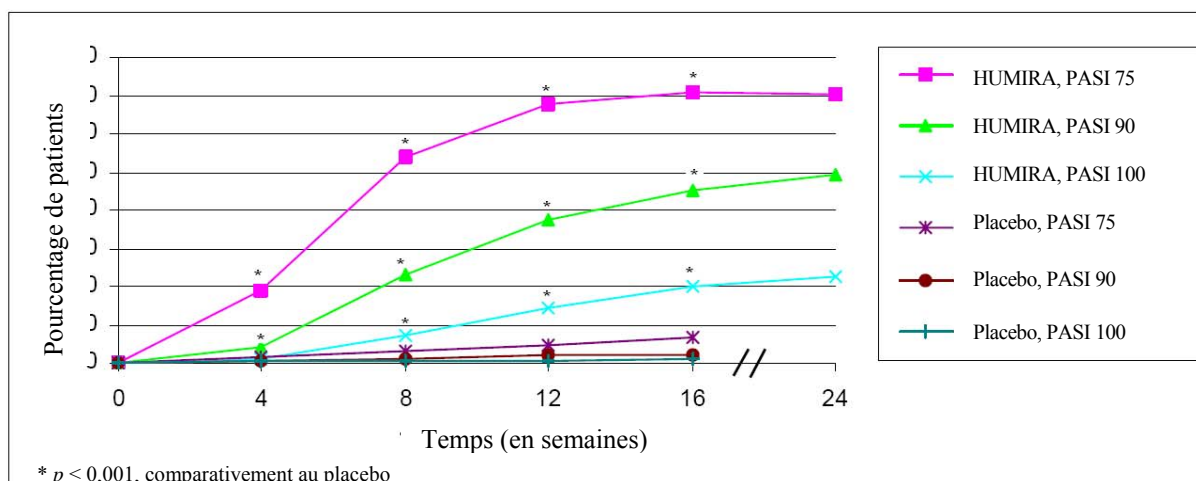


Figure 5 : Étude Ps I – Taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24

Les résultats de l'étude Ps III ont confirmé l'efficacité d'HUMIRA démontrée dans le cadre des études Ps I et Ps II.

Dans le cadre de l'étude Ps I, 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 Ps I 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 Ps II 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 cinq mois (IC à 95 % [127, 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 1 256 (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.

Qualité de vie

Plusieurs méthodes ont servi à évaluer les résultats du traitement du point de vue des patients. Dans le cadre des études Ps I et Ps II, 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 Ps I, 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 Ps II, 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 Ps I, 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.

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude ouverte de phase 1 à répartition aléatoire qui a été menée pour comparer la biodisponibilité, l'innocuité et la tolérabilité d'une dose unique d'HUMIRA administrée par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen ou de la cuisse au moyen d'un auto-injecteur et au moyen d'une seringue préremplie, a révélé une biodisponibilité comparable pour l'auto-injecteur et pour la seringue préremplie (**Tableau 33**).

Tableau 33. Biodisponibilité comparée d'HUMIRA après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée au moyen d'un auto-injecteur et au moyen d'une seringue préremplie

Paramètre d'évaluation	Schéma expérimental* (A)	Schéma de référence† (B)	Estimation ponctuelle	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₃₆₀ (mcg•h/mL)	1186 1260 (28)	1225 1276 (29)	0,968	0,904 – 1,036
ASC ₀₋₁₃₄₄ (mcg•h/mL)	2249 2454 (33)	2390 2544 (37)	0,941	0,865 – 1,025
C _{max} (mcg/mL)	4,52 4,815 (32)	4,63 4,815 (30)	0,978	0,915 – 1,044
T _{max} § (h)	-- 142,3 (54)	-- 151,4 (58)		

* Schéma A : dose de 40 mg d'HUMIRA administrée par voie sous-cutanée au moyen d'un auto-injecteur.

† Schéma B : dose de 40 mg d'HUMIRA administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue préremplie.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (pourcentage du coefficient de variation).

& Antilogarithme de la moyenne des moindres carrés pour les logarithmes à partir de l'analyse de la covariance.

Définitions : ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

On a évalué l'innocuité d'HUMIRA (adalimumab) en menant une série d'études pharmacologiques dans des modèles animaux standard. L'adalimumab s'est révélé n'avoir aucun effet biologique pertinent sur le comportement, le système nerveux central, la fonction cardiovasculaire ou respiratoire, les appareils digestif ou urogénital et les paramètres d'hémolyse, de coagulation ou d'anesthésie locale. Le léger allongement de la durée du sommeil induit par l'hexobarbital observé après l'administration de fortes doses à la souris mâle a été jugé non pertinent sur le plan toxicologique.

Pharmacodynamique

Le programme d'étude pharmacologique préclinique faisant appel à plusieurs systèmes précliniques in vivo et in vitro a permis de constater que l'adalimumab a une forte affinité spécifique pour le TNF humain et peut neutraliser le TNF, et qu'il est très efficace dans la prévention de la polyarthrite dans un modèle de TNF humain reproduit chez la souris transgénique.

Dans le cadre d'une série d'études in vitro s'appuyant sur la technologie sensible de BIAcore et les essais de liaison concurrentielle au récepteur, l'adalimumab s'est révélé avoir une forte affinité pour le TNF humain. On a également constaté que l'adalimumab se lie au TNF transmembranaire (pro-TNF). De plus, l'adalimumab a neutralisé les effets

biologiques du TNF dans le cadre d'essais de cytotoxicité et d'activation cellulaires. L'adalimumab a une affinité spécifique pour le TNF humain, mais ne se lie pas aux autres membres de la famille des TNF employés durant ces essais ou aux cytokines.

Le lot AFP810 d'adalimumab est caractéristique du processus de production par culture cellulaire prolongée (*C2-extended*, aussi appelé CHO-2b dans certains rapports de langue anglaise). Auparavant, l'adalimumab était dérivé d'un premier clone D8E et produit par fermentation répétée (*C1-repeated*, aussi appelé CHO-1 dans certains rapports de langue anglaise); le lot AFP704 est caractéristique de ce processus de fabrication. On a mené une étude afin de comparer les lots AFP704 et AFP810 dans le cadre d'essais *in vitro* et *in vivo*. Les courbes de liaison obtenues par biocaptage avec ces 2 lots d'adalimumab sont représentées à la **figure 6**.

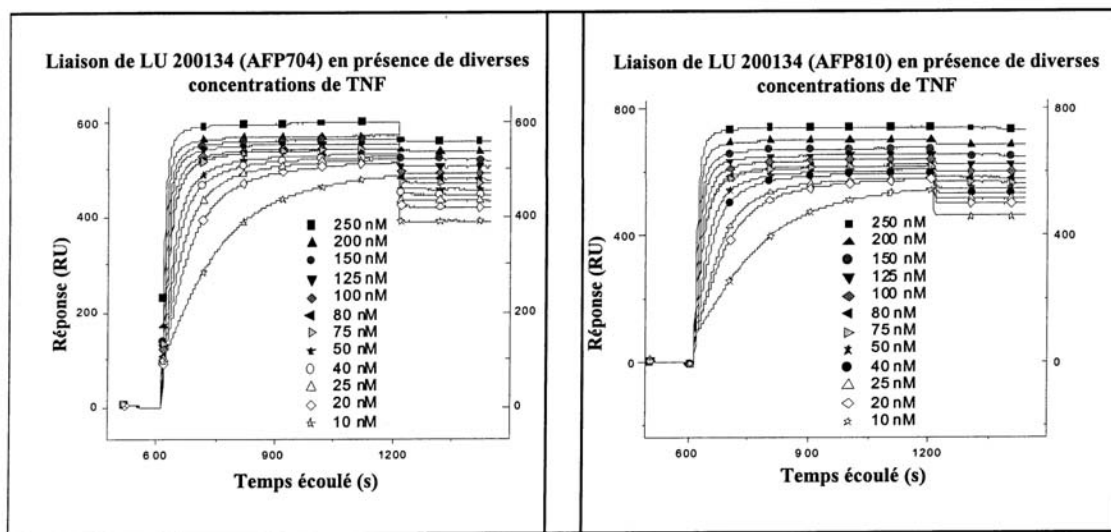


Figure 6. Courbes de liaison des lots AFP704 et AFP810 d'adalimumab

Les paramètres relatifs aux constantes de vitesse cinétique apparente de liaison de l'adalimumab au TNF sont exposés au **tableau 34**.

Tableau 34. Constantes de vitesse cinétique apparente de liaison du TNF aux lots d'adalimumab

	AFP704 (C1-repeated)	AFP810 (C2-extended)	Moyenne*
k_d (dissociation)	$3,31 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	$4,58 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	$3,95 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
k_a (association)	$5,82 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$5,37 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$5,60 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
K_d	–	–	$7,05 \times 10^{-11} \text{ M}$

* Établissement de K_d fondé sur la moyenne des constantes de dissociation et d'association

Les constantes de vitesse cinétique apparente et les constantes de dissociation qui en sont dérivées (K_d) étaient toutes très semblables pour les 2 lots d'adalimumab. La constante de

dissociation moyenne de $7,05 \times 10^{-11}$ M indique que l'adalimumab a une forte affinité pour le TNF. De plus, la constante de vitesse de dissociation moyenne (K_d) de $3,95 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ correspond à une demi-vie d'environ 5 heures pour le complexe adalimumab-TNF; une telle demi-vie peut être salutaire du point de vue de l'élimination du complexe TNF-adalimumab de la circulation.

On a étudié la spécificité de l'adalimumab pour le TNF de diverses espèces animales dans le cadre d'un dosage biologique L929. Le pouvoir neutralisant de l'adalimumab sur le TNF d'homme, de chimpanzé, de singe rhésus, de macaque de Buffon, de marmouset, de babouin et de chien est d'un ordre de grandeur comparable (**Tableau 35**).

Tableau 35. Spécificité de l'adalimumab pour le TNF suivant l'espèce animale

TNF	Source	CI ₅₀ de l'adalimumab M
Souris	Recombinant	$> 2,0 \times 10^{-7}$
Rat	Recombinant	$\gg 1,0 \times 10^{-6}$
Lapin	MSP stimulés par LPS*	$1,5 \times 10^{-6}$
Porc	Recombinant	$1,0 \times 10^{-7}$
Chien	SE stimulé par LPS**	$2,2 \times 10^{-10}$
Marmouset	MSP stimulés par LPS	$4,0 \times 10^{-10}$
Babouin	Recombinant	$6,0 \times 10^{-11}$
Chimpanzé	MSP stimulés par LPS	$5,5 \times 10^{-11}$
Macaque de Buffon	MSP stimulés par LPS	$8,0 \times 10^{-11}$
Singe rhésus	MSP stimulés par LPS	$4,0 \times 10^{-11}$
Homme	Recombinant	$1,3 \times 10^{-10}$

* monocytes du sang périphérique stimulés par les lipopolysaccharides
 ** sang entier stimulé par les lipopolysaccharides

L'adalimumab a un moins grand pouvoir neutralisant sur le TNF de porc et de lapin que le TNF humain. Il neutralise le TNF de souris très faiblement et ne neutralise pas du tout le TNF de rat. Ces résultats indiquent que le singe est l'espèce animale qui convient le plus à l'évaluation de la toxicité de l'adalimumab fondée sur le mode d'action chez l'homme, tandis que les rongeurs ne conviennent pas du tout.

En tant qu'anticorps IgG1 humain, l'adalimumab exerce les fonctions effectrices attendues y compris la liaison au récepteur pour la portion Fc et l'activation du complément; cependant, cette observation s'est révélée sans utilité sur le plan toxicologique.

Contrairement à certains anticorps monoclonaux murins, l'adalimumab ne commande pas la libération des cytokines ni l'excrétion de molécules de surface des cellules du sang périphérique humain dans des conditions ex vivo.

Les tests in vivo se sont limités à l'étude des manifestations pathologiques causées par le TNF humain chez l'animal. L'emploi de l'adalimumab chez la souris a eu un effet

protecteur lié à la dose contre la létalité du TNF. Chez le lapin, le pouvoir neutralisant in vivo de l'adalimumab s'est manifesté également par la prévention de la pyrexie causée par le TNF. En effet, l'adalimumab a entraîné une inhibition liée à la dose de l'élévation de la température corporelle déclenchée par le TNF. De plus, l'adalimumab administré seul ou sous forme de complexes immuns préformés TNF-adalimumab n'est pas pyrogène chez le lapin (**Figure 7**).

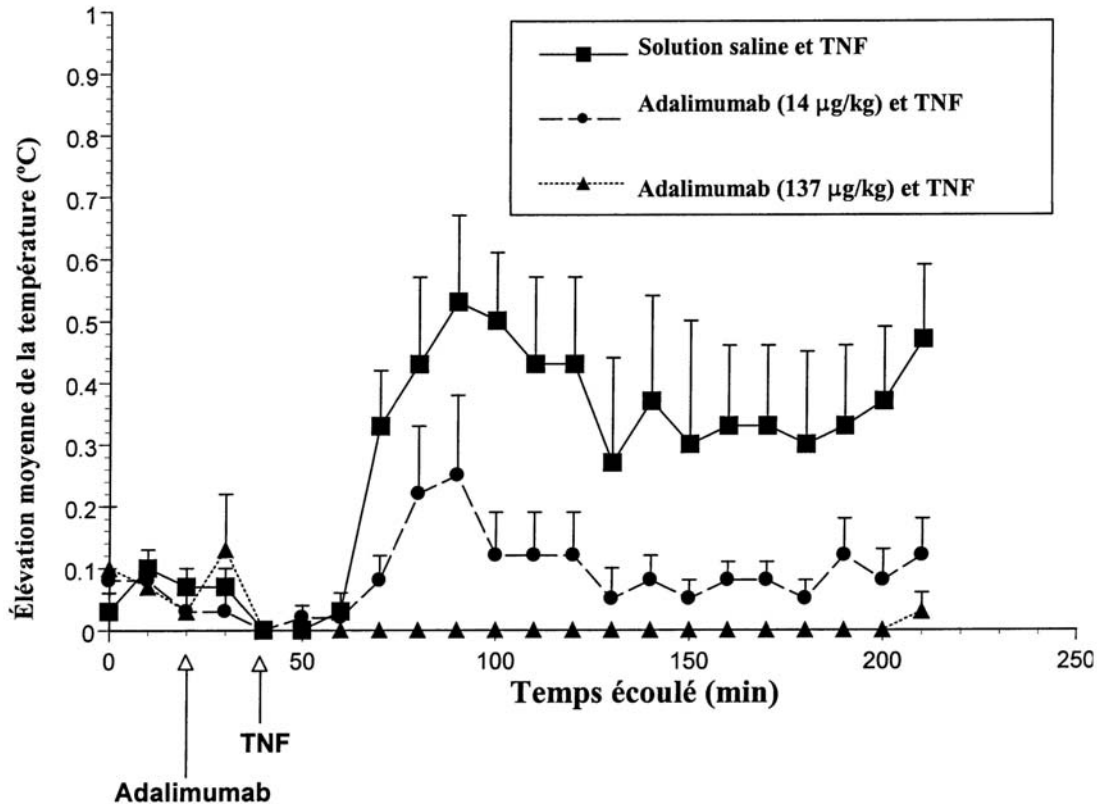


Figure 7. Inhibition par l'adalimumab de la pyrexie déclenchée par le TNF chez le lapin
Le temps 0 renvoie au début de la mesure de la température après que les lapins aient été remis dans leurs cages.

La polyarthrite chez la souris transgénique Tg197 exprimant le TNF humain est un modèle reconnu de polyarthrite rhumatoïde chez l'homme. La distorsion, l'enflure et la déformation articulaires, l'ankylose et la réduction de la mobilité étaient observables chez les souris témoins non traitées, traitées avec un soluté tampon de phosphate (PBS) et traitées avec des IgG1 humaines, mais complètement absentes chez les souris qui avaient reçu l'adalimumab. De même, à l'examen microscopique des souris qui avaient reçu l'adalimumab, on n'a observé aucun signe d'épaississement du liquide synovial, de destruction du cartilage ou d'érosion osseuse, tous signes présents chez les souris

témoins. Une relation dose-réponse était manifeste en ce qui a trait aux cotes attribuées à l'arthrite et à l'analyse histologique après l'emploi d'adalimumab en doses plus faibles. Ces observations incitent fortement à penser que l'adalimumab pourrait être un agent efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme (**Figure 8**).

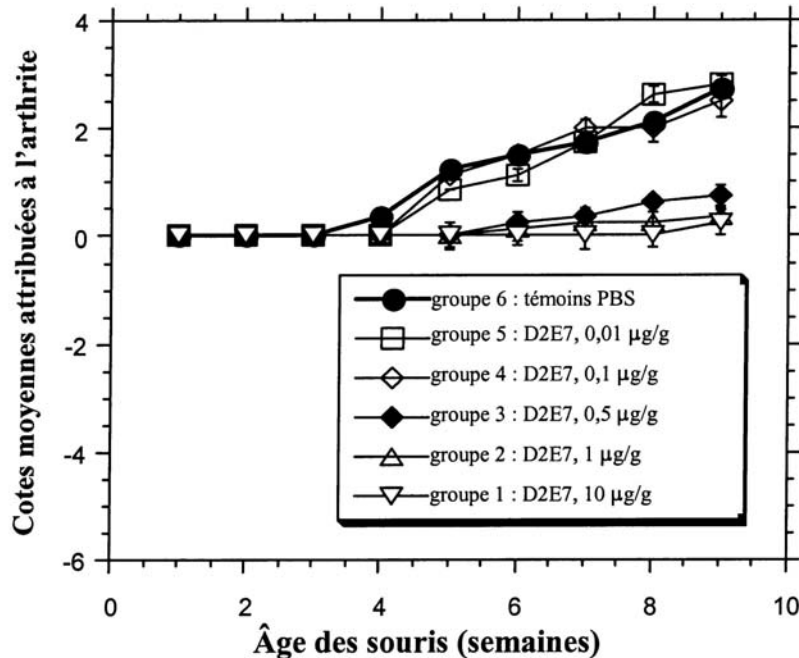


Figure 8. Cotes moyennes attribuées à l'arthrite au cours de l'étude
 La moyenne \pm écart type est indiquée pour chaque groupe. Les cotes relatives à l'arthrite allaient de 0 à 3, où 0 désigne l'absence d'arthrite (aspect et mobilité normaux), 1, une arthrite légère (distorsion articulaire), 2, une arthrite modérée (enflure et déformation articulaires) et 3, une arthrite grave (ankylose à la flexion et réduction importante de la mobilité).

Emploi in vivo du méthotrexate

Le MTX est d'emploi répandu dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. L'administration d'adalimumab, seul ou en association avec le MTX, s'est révélée efficace dans la prévention de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde chez la souris transgénique Tg197 exprimant le TNF humain. L'emploi du MTX seul, efficace pendant les essais cliniques, s'est révélé inefficace dans ce modèle murin et n'a semblé offrir aucun bienfait supplémentaire quand il s'ajoutait à celui de l'adalimumab (**Figure 9**).

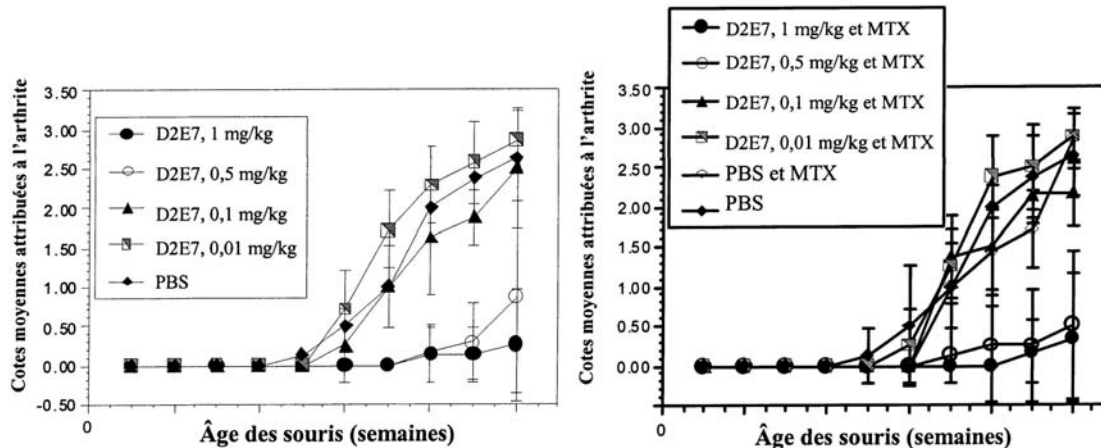


Figure 9. Cotes moyennes attribuées à l'arthrite au cours de l'étude
La moyenne \pm écart type est indiquée pour chaque groupe.

Pharmacocinétique

Toutes les évaluations pharmacocinétiques ont été fondées sur les données bioanalytiques tirées de 2 techniques immunoenzymatiques (ELISA) qui permettaient de détecter uniquement le médicament libre. Comme ces 2 techniques reposaient sur la liaison de l'adalimumab au TNF fixé à la plaque, on a pu détecter uniquement le médicament actif, et comme elles exigeaient aussi le déplacement du complexe adalimumab-traceur ou la liaison à une deuxième molécule de TNF, on a réussi à éliminer les interférences causées par les fragments d'anticorps libres. Par contre, on s'attendait à observer des interférences imputables aux complexes adalimumab-anticorps anti-adalimumab (A-AAA), surtout quand ces anti-anticorps sont dirigés contre l'idiotype et présumés avoir un effet neutralisant.

On a pu détecter les anticorps anti-adalimumab (AAA) libres directement grâce à une technique ELISA sensible à double antigène, où ces AAA forment un pont entre l'adalimumab fixé à la plaque et l'adalimumab marqué avec un traceur. À l'instar de l'autre technique ELISA de détection de l'adalimumab, cette technique ne permet pas de détecter les complexes A-AAA. En ce qui a trait à l'analyse des anticorps murins anti-IgG humaine (AMAH), on a surmonté cette limite grâce à la technique en sandwich, qui fait appel aux anticorps anti-souris, pour détecter les AMAH libres et partiellement complexés. Cette technique ne convenait pas à l'analyse des anticorps de primate anti-IgG humaine parce qu'une réaction croisée serait survenue entre l'adalimumab et l'anticorps servant à détecter l'IgG anti-singe.

On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré par voies i.v. et s.c., parce que ce produit a été administré par voie i.v. pendant les essais clés de

toxicité alors que la voie d'administration prévue chez l'homme est la voie s.c. Chez le singe, l'adalimumab a été presque complètement absorbé après son injection s.c. Compte tenu de sa biodisponibilité élevée, l'adalimumab peut donc très bien être administré par voie s.c. (Figure 10).

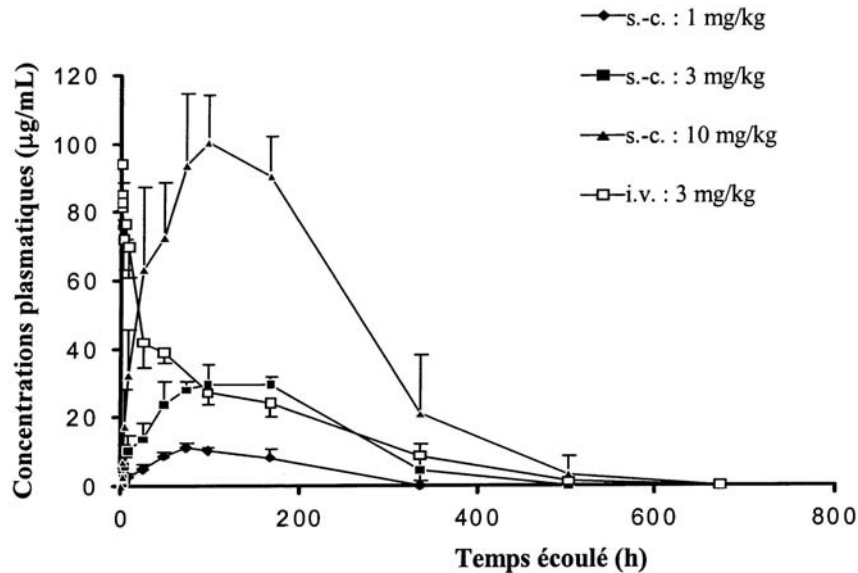


Figure 10. Courbes des concentrations plasmatiques après l'administration de 1, 3 et 10 mg/kg d'adalimumab par voie s.c. (moyenne + ET) et de 3 mg/kg de poids corporel par voie i.v. (moyenne - ET) chez le singe mâle.

Après l'injection et l'absorption de l'adalimumab, les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps ont décliné suivant au moins 2 phases distinctes. Le volume apparent de distribution périphérique plutôt faible incite à croire que l'adalimumab resterait confiné dans l'espace extracellulaire.

Chez la souris et le singe, l'adalimumab a un comportement pharmacocinétique linéaire tant qu'aucun AAA ne se forme. L'aire sous la courbe (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) augmentent avec la dose. La clairance du produit ne dépend pas de la dose administrée et le sexe des animaux n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques chez les espèces de singes étudiées. L'exposition des animaux à l'adalimumab durant les études de toxicité a pu être mise au jour.

L'élimination de l'adalimumab est lente. Après l'administration de doses multiples, la demi-vie terminale du produit varie entre 4 et 11 jours chez la souris et s'établit à $13,5 \pm 4,6$ jours chez le singe. La demi-vie terminale observée chez le singe se compare à celle des IgG endogènes chez l'homme.

L'administration d'adalimumab provenant de plusieurs lots obtenus à partir de lignées cellulaires différentes et suivant des procédés de fabrication différents n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques chez le singe. De plus, l'administration de préparations d'adalimumab de teneurs différentes et contenant ou pas 0,1 % de polysorbate 80 n'a pas influé significativement sur les paramètres pharmacocinétiques chez le singe.

TOXICOLOGIE

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 i.v.

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 i.v. 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^e, 5^e, 7^e, 9^e, 11^e et 13^e 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^e 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^e 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^e semaine dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; après la 5^e 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^e 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^e semaine chez la souris traitée à raison de 1,6 mg/kg mais pas avant la 11^e 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^e semaine chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et des 9^e et 13^e 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^e semaine chez toutes les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et par immunocapture directe à la 13^e 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 i.v. 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 i.v. 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 i.v. l'excipient témoin (PBS) ou de l'adalimumab (lot AFP603) une fois par semaine, les jours 1, 8, 15, 22 et 29. Le 30^e 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 une fois par jour afin de déceler des signes cliniques liés au traitement. On a noté le poids corporel et la consommation d'aliments une 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^e jour) et du groupe de récupération (30^e et 57^e 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 i.v. 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 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^e jour après la première administration, on a observé la formation d'AMAH en quantité significative chez les souris des deux 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 i.v. (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^{er}, 8^e, 15^e, 22^e et 29^e 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 i.v. 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^e semaine de l'essai, mais les animaux avaient repris tout le poids perdu à partir de la 6^e semaine. Le poids des femelles qui avaient reçu cette même dose a baissé un peu à partir de la 2^e 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 ± 467 , 6527 ± 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 indécélable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

Mutagenicité et carcinogénicité

L'adalimumab n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénicité.

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 plat de Pétri, et il y avait 3 plats 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 plats traités que la fréquence spontanée observée dans les plats témoins (excipient témoin), si l'on pouvait établir un rapport dose-effet et que l'essai était reproductible.

En comparant les plats de Pétri 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⁻ ou Trp⁻ et la baisse du nombre de révertants His⁺ ou

Trp⁺. 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 plats témoins positifs et pas dans les plats 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 antimittotique de l'adalimumab administré en dose unique par voie i.v. 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 i.v. 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 antimittotique 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 érythrocytose 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.

Reproduction et tératologie

Chez la guenon 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.

RÉFÉRENCES

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The American Rheumatology Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
2. Baecklund E, Ekbom A, Sparén *et al.* Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317:180-1.
3. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 5^e édition, 2000. Production conjointe de l'Association pulmonaire du Canada, la Société canadienne de thoracologie et la Division de la lutte antituberculeuse, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000; 49(No. RR-6):26-38.
5. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G *et al.* Rheumatoid arthritis and cancer risk. Original Paper. *Eur. J Cancer* 1996;32A(10):1753-7.
6. Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995 - Status and Review. *In*: Spilker B, dir. "Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials." 2^e éd. Philadelphie, PA. Lippincott-Raven 1996.
7. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of Immunoglobulins. *Progr Allergy* 1969;13:1-110.
8. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):903-12.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

PrHUMIRA[®], injection sous-cutanée
adalimumab

Ce feuillet, conçu expressément pour le patient, constitue la partie III de la monographie du produit en trois parties publiée quand la vente d'HUMIRA au Canada a été autorisée. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet d'HUMIRA. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Le traitement par HUMIRA doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn ou du psoriasis, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'HUMIRA.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

HUMIRA est un médicament qu'on emploie pour traiter les patients atteints d'une forme modérément à fortement évolutive de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn ou du psoriasis.

- La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations.
- Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau.
- La spondylarthrite ankylosante est une forme d'arthrite.
- La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif.
- Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau. Votre médecin vous a prescrit HUMIRA pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques.

Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive HUMIRA. 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 HUMIRA pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment agit ce médicament :

HUMIRA est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. HUMIRA se lie à une protéine bien particulière, le TNF alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est plus élevé chez les patients atteints de maladies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis. Les personnes atteintes de ces maladies fabriquent trop de TNF alpha. Le TNF alpha en excès peut s'attaquer aux tissus sains du corps et causer de l'inflammation, surtout dans les tissus osseux, cartilagineux et articulaires et dans les tissus du tube digestif. En se liant au TNF alpha, HUMIRA réduit l'inflammation associée à ces maladies.

HUMIRA aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut donc vous aider à mener vos activités quotidiennes (comme vous 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, HUMIRA contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn (douleurs abdominales et diarrhée). HUMIRA aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau). Toutefois, HUMIRA peut aussi réduire la capacité de votre organisme à combattre les infections. Le fait de prendre HUMIRA peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez déjà.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre HUMIRA dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Les ingrédients non médicinaux importants sont**). Le capuchon de l'aiguille contient du caoutchouc naturel sec (latex). Si vous êtes allergique au caoutchouc ou au latex, dites-le à votre médecin.

- Si vous avez une infection grave, comme la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout votre corps (état septique).

L'ingrédient médicamenteux est :

L'adalimumab.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, phosphate monosodique dihydraté, polysorbate 80, citrate de sodium et chlorure de sodium.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la PARTIE I de la monographie.

Les formes posologiques sont :

Stylo uniservice de 1 mL prérempli, contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).

- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie, contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou latente par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par HUMIRA.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, HUMIRA peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

Mises en garde et précautions impératives

- **Réactions allergiques** : Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par HUMIRA, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique** : On a fait état dans des rapports postcommercialisation de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et agressif qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient HUMIRA. 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 lien de

causalité entre le lymphome T hépatosplénique et HUMIRA n'est pas clair.

- **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 éprouvez des douleurs à la poitrine qui ne s'en vont pas, si vous vous sentez essoufflé, que vous avez des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sensible au soleil sur les joues ou les bras, appelez votre médecin immédiatement. Il se peut que votre médecin décide d'interrompre le traitement.

- **Cancers** : Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient HUMIRA ou d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu HUMIRA ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez votre médecin si vous avez 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 HUMIRA ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand chez vous.

- **Maladies du système nerveux** : Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient HUMIRA 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.

- **Cancers chez l'enfant** : Des cas de lymphomes et d'autres cancers, pouvant entraîner la mort, ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui recevaient des anti-TNF, dont HUMIRA.

- **Infections graves** : Dans de rares cas, des patients qui prenaient HUMIRA 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, des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans leur corps (état septique), 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 chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

- **Cancers chez l'enfant** : On a signalé des cas de cancers, notamment de cancers inhabituels, chez des enfants et des adolescents qui recevaient des anti-TNF; 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.

AVANT de commencer à prendre HUMIRA, vous devez dire à votre médecin si l'une ou l'autre des situations suivantes s'est déjà appliquée ou s'applique présentement à vous :

- vous souffrez 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 au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par HUMIRA. Dans le doute, parlez-en à votre médecin.
- vous présentez des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons).
- vous présentez des antécédents de tuberculose ou avez 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 immédiatement. Votre médecin devra vous examiner et réaliser un test cutané.
- vous avez déjà résidé ou séjourné 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 de votre corps. Si vous prenez HUMIRA, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou séjourné dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin.
- vous avez déjà été infecté par le virus de l'hépatite B ou êtes à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes de l'infection par le virus de l'hépatite B sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires et douleurs abdominales. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par HUMIRA.

- vous avez des engourdissements ou des picotements, ou vous avez souffert ou souffrez actuellement d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques.
- vous devez subir une opération chirurgicale importante.
- vous devez recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie.
- vous prenez d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis 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 pouvez les prendre pendant le traitement par HUMIRA. Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre HUMIRA.
- vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou vous allaitez votre bébé. Comme on n'a pas étudié l'emploi d'HUMIRA chez la femme enceinte ou la mère qui allaite, on ignore quels effets ce produit peut avoir sur la femme enceinte ou le bébé nourri au sein.

Si vous n'êtes pas sûr qu'une de ces situations s'applique à vous ou si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous ne devez pas prendre HUMIRA avec :

- d'autres anti-TNF
- l'abatacept (Orencia®)
- l'anakinra (Kineret®)

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

- La dose recommandée est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Adulte atteint de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de quatre injections le même jour ou de deux injections par jour pendant deux jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2.
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Adulte atteint de psoriasis :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, une semaine après l'administration de la dose initiale.

Surdosage :

Si vous vous injectez accidentellement HUMIRA plus souvent qu'il ne vous a été prescrit, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection, injectez-vous une dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Par la suite, injectez-vous la prochaine dose suivant votre horaire d'injection habituel.

Administration :

Les paragraphes suivants expliquent la manière de s'injecter HUMIRA. Veuillez lire ces instructions attentivement et en suivre toutes les étapes. Votre médecin ou son assistant vous montrera la technique d'injection. Ne tentez pas de vous injecter HUMIRA tant que vous ne serez pas sûr de bien comprendre comment préparer et pratiquer l'injection. Après avoir reçu la formation nécessaire, vous ou une autre personne (un membre de votre famille ou un ami) pourrez administrer HUMIRA par injection.

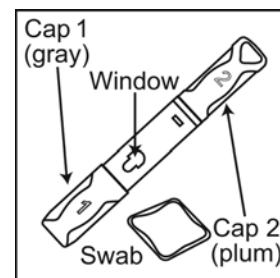
Ne mélangez pas HUMIRA dans une même seringue avec d'autres médicaments.

Étape 1. Préparation

- Retirez un plateau de 1 dose contenant un stylo HUMIRA ou une seringue HUMIRA préremplie de la boîte que vous avez mise au réfrigérateur.
 - Attention de ne pas agiter ni d'échapper le stylo ou la seringue préremplie.
 - N'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie s'ils ont été exposés au gel ou à la lumière directe du soleil.
- Si vous utilisez le stylo, retirez l'embout gris et le capuchon bourgogne uniquement **immédiatement** avant l'injection. • Disposez les articles suivants sur une surface plane et propre :

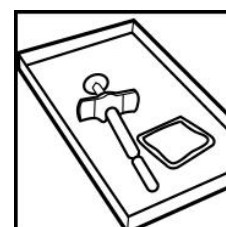
- Un stylo HUMIRA
- Un tampon d'alcool

Cap 1 (gray) = Embout gris (1)
 Window = Fenêtre
 Swab = Tampon d'alcool
 Cap 2 (plum) = Capuchon bourgogne (2)



- OU -

- Une seringue HUMIRA préremplie
- Un tampon d'alcool

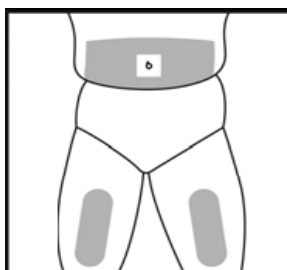


- Si vous n'avez pas tout ce qu'il faut pour vous injecter HUMIRA, appelez votre pharmacien. Utilisez seulement les articles fournis dans la boîte d'HUMIRA.
- Vérifiez que le nom du médicament (HUMIRA) figure bien sur le plateau et le stylo ou la seringue préremplie.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur le stylo ou la seringue préremplie. Si la date est dépassée, n'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie.
- Assurez-vous que le liquide contenu dans le stylo 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 ou la seringue préremplie.
- Ayez à portée de la main un contenant non perforable pour y jeter le stylo ou la seringue (avec l'aiguille) qui a servi à injecter le produit.

VOUS DEVEZ SUIVRE CES INSTRUCTIONS POUR VOTRE SÉCURITÉ.

Étape 2. 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) de votre nombril.
- Choisissez un point d'injection différent chaque fois que vous vous injectez le médicament. Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins 2,5 cm (1 pouce) d'un endroit où vous vous êtes déjà injecté le médicament. **N'injectez PAS HUMIRA** 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 vous vous êtes injecté le produit les dernières fois, vous pouvez en prendre note.

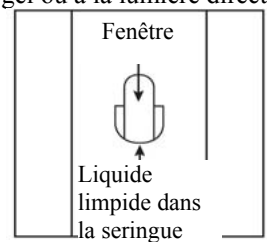


- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool en frottant d'un mouvement circulaire. Ensuite, **NE** touchez **PAS** cet endroit avant de vous injecter le médicament.

Étape 3. Préparation de la dose pour l'injection

Stylo HUMIRA

- Tenez le stylo de façon que l'embout gris pointe vers le haut. Vérifiez par les fenêtres sur les côtés du stylo 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. N'utilisez pas le stylo s'il a été exposé au gel ou à la lumière directe du soleil.



Seringue HUMIRA préremplie

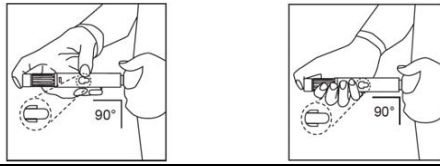
- Retirez le capuchon qui couvre l'aiguille, en prenant soin de ne pas toucher à l'aiguille avec vos doigts et de ne toucher aucune surface avec l'aiguille.
- Tournez la seringue de façon à ce que l'aiguille pointe vers le haut et enfoncez lentement le piston juste assez pour faire sortir l'air de la seringue. Si une petite goutte de liquide s'échappe de l'aiguille, ceci est acceptable.

Étape 4. Injection d'HUMIRA

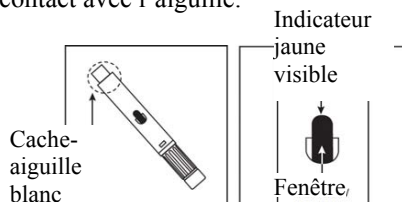
Stylo HUMIRA

- Retirez l'embout gris et le capuchon bourgogne uniquement **immédiatement** avant l'injection.
- D'une main, tenez le corps central gris du stylo.
 - Placez votre main au milieu du stylo, de manière à ne couvrir ni l'embout gris (1) ni le capuchon bourgogne (2).
 - Tenez le stylo de façon que l'embout gris (1) pointe vers le haut.
- De l'autre main, retirez l'embout gris (1) en le tirant bien droit, sans le tourner, et jetez-le.
 - Vérifiez que le petit capuchon gris qui recouvre l'aiguille de la seringue a également été retiré.
 - Si quelques petites gouttes s'échappent de l'aiguille, cela est acceptable.
 - Le cache-aiguille blanc qui recouvre l'aiguille devrait maintenant être visible. N'essayez pas de toucher à l'aiguille.
 - **NE REMETTEZ PAS L'EMBOUT, car cela pourrait endommager l'aiguille.**
 - Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.
- Retirez le capuchon de sécurité de couleur bourgogne (2) en le tirant bien droit, sans le tourner, pour découvrir le bouton d'injection de couleur bourgogne sur le dessus. Le stylo est maintenant prêt à être utilisé.
 - Notez que le stylo est activé dès que vous avez retiré le capuchon de sécurité (2) et que si vous appuyez sur le bouton d'injection, vous libérez immédiatement le médicament.
 - N'appuyez pas sur le bouton d'injection bourgogne tant que vous n'avez pas bien positionné le stylo pour vous injecter le médicament.
 - **NE REMETTEZ PAS LE CAPUCHON DE SÉCURITÉ, car cela pourrait déclencher le mécanisme d'injection et libérer le médicament.**

- Tenez le stylo de sorte que vous voyez la fenêtre sur le côté du stylo. La présence de bulles dans la fenêtre est normale.
- De l'autre main, pincez délicatement une surface de peau assez importante que vous avez déjà désinfectée et tenez-la fermement. Vous injecterez le médicament dans la partie de la peau ainsi soulevée.
- Positionnez le cache-aiguille blanc à angle droit (90 °) et à plat sur la partie de la peau ainsi soulevée. Placez le stylo de sorte que vous ne vous piquerez pas les doigts avec l'aiguille lorsque vous vous injecterez.
- Avec votre index ou votre pouce, appuyez sur le bouton d'injection bourgogne pour amorcer l'injection.
 - Essayez de ne pas cacher la fenêtre du stylo.
 - Dès que vous appuyez sur le bouton d'injection, vous entendrez un « clic » fort vous indiquant que l'injection est amorcée. Vous sentirez une légère piquûre pendant que l'aiguille s'enfonce.
 - Continuez d'appuyer sur le bouton et de tenir le stylo en exerçant une pression continue pendant environ **10 secondes pour assurer l'injection de tout le médicament.** (Une façon simple de procéder est de compter jusqu'à 10 après que vous aurez entendu le « clic ».) Ne retirez pas le stylo pendant l'injection.
 - Il est important que vous mainteniez une pression continue au point d'injection pendant toute la durée de l'injection.



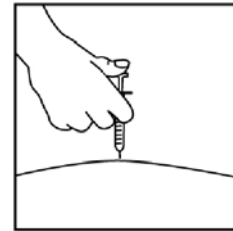
- Pendant l'injection, vous verrez un indicateur jaune avancer dans la fenêtre. L'injection est terminée lorsque l'indicateur jaune **se sera immobilisé.**
- Lorsque l'injection est terminée, retirez le stylo. Le cache-aiguille blanc avancera automatiquement pour recouvrir l'aiguille et se verrouillera. N'essayez pas de toucher à l'aiguille. Le cache-aiguille blanc sert à éviter justement tout contact avec l'aiguille.



- Appliquez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection et tenez-le ainsi pendant 10 secondes. **NE frottez PAS** le point d'injection. Si vous notez un léger saignement, cela est normal.
- Jetez immédiatement le stylo dans votre contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.

Seringue HUMIRA préremplie

- Pincez délicatement la peau désinfectée et tenez-la fermement d'une main. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon en formant un angle d'environ 90° avec la peau.



- D'un mouvement vif et rapide, enfoncez l'aiguille dans la peau.
- Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau. Si vous voyez du sang remonter dans la seringue, vous avez enfoncé l'aiguille dans un vaisseau sanguin. Dans un tel cas, n'injectez pas HUMIRA. Retirez l'aiguille et recommencez du début, en choisissant et en désinfectant un nouveau point d'injection. Cependant, **N'UTILISEZ PAS** la même seringue (jetez la dans le contenant non perforable.) Si vous ne voyez pas de sang remonter dans la seringue, enfoncez lentement et complètement le piston pour injecter tout le contenu de la seringue.
- Une fois la seringue vidée, retirez l'aiguille de la peau sans changer l'angle de la seringue.
- Appliquez immédiatement un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection et tenez-le ainsi pendant 10 secondes. Un léger saignement est possible. **NE frottez PAS** le point d'injection. Vous n'êtes pas obligé de couvrir le point d'injection avec un bandage adhésif.
- Jetez immédiatement la seringue dans votre contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.

Étape 5. Mise au rebut des fournitures

- Vous devez toujours vérifier les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues souillées (y compris des stylos) avec votre professionnel de la santé

(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) souillées dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.**

- Jetez les aiguilles et seringues souillées (y compris les stylos) 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.
- Rangez 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. Le plateau et son couvercle peuvent être recyclés.



EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'HUMIRA peut entraîner des effets secondaires. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés. Toutefois, certains de ces effets peuvent être graves et exiger un traitement.

Si vous éprouvez un des effets suivants, parlez-en tout de suite à votre médecin :

- 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)

Si vous éprouvez un des effets suivants, parlez-en dès que possible à votre médecin :

- 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
- 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 d'un psoriasis ou d'une infection)
- alopecie (chute des cheveux)
- changements dans la pigmentation de la peau
- accentuation de l'apparence des cicatrices
- sueurs nocturnes
- perte de poids

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction au point d'injection 		✓	
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Infection des voies respiratoires supérieures • Maux de tête • Éruption cutanée • Nausées 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	
Rare	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Autre infection grave • Troubles neurologiques 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas complète. Si vous remarquez un effet inattendu pendant le traitement par HUMIRA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez HUMIRA et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Rangez le produit au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine jusqu'à l'administration. **NE CONGELEZ PAS HUMIRA.** Gardez-le à l'abri de la lumière. Mis au réfrigérateur, HUMIRA reste stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur le stylo ou la seringue préremplie. N'utilisez pas le produit après la date de péremption.

Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes atteint, posez-les à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé. Il arrive parfois que l'on prescrive des médicaments pour d'autres raisons que celles qui figurent sur la brochure de **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**. Si vous avez des inquiétudes au sujet de ce médicament, parlez-en à votre médecin. Votre médecin ou votre pharmacien peuvent vous remettre de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Ne prenez pas ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle on vous a prescrit le médicament. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-866--8HUMIRA (1-866-848-6472).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à :

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
I.A. 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

REMARQUE. — *Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbott.ca
ou en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1 au 1-866-8HUMIRA (1-866-848-6472).

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : 21 juillet 2011.

Orencia[®] et Kineret[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce des Laboratoires Abbott, Limitée.