

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

Pr **Hulio®**

Adalimumab injectable

20 mg dans 0,4 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée  
40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée

Modificateur de la réponse biologique (Code ATC: L04AB04)

Fabriqué par :

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36, Grange Parade Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13, DUBLIN, Ireland, D13 R20R

Distribué par :  
Accuristix  
Vaughan, ON L4H 3C5

Date d'approbation initiale :  
2020, NO, 24

Date de révision :  
2023, JL, 20

Numéro de contrôle de la présentation : 272126

Hulio® est une marque déposée de Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd., utilisée sous licence par Biosimilar Collaborations Ireland Limited, une société Biocon Biologics.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|                                                                                    |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants                                                         | 10/2021 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques                     | 10/2021 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 10/2021 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS                                                    | 10/2021 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants                                     | 10/2021 |

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>                                                                | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS .....</b>                                                                                                              | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants .....                                                                                                                       | 6         |
| 1.2 Personnes âgées .....                                                                                                               | 7         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>                                                                                                       | <b>7</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>                                                                    | <b>7</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>                                                                                              | <b>8</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques .....                                                                                                   | 8         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                                                                               | 10        |
| 4.4 Administration .....                                                                                                                | 16        |
| 4.5 Dose oubliée .....                                                                                                                  | 16        |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>                                                                                                                | <b>16</b> |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..</b>                                                                | <b>17</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>                                                                                            | <b>17</b> |
| 7.1 Populations particulières .....                                                                                                     | 25        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....                                                                                                            | 25        |
| 7.1.2 Allaitement .....                                                                                                                 | 26        |
| 7.1.3 Enfants .....                                                                                                                     | 27        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....                                                                                                             | 27        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>                                                                                                      | <b>27</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....                                                                                                | 28        |
| 8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques .....                                                                       | 37        |
| 8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants .....                                                       | 54        |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....                                                      | 67        |
| 8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives ..... | 69        |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....                                                                          | 70        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>                                                                                             | <b>71</b> |
| 9.1 Interactions médicamenteuses graves .....                                                                                           | 71        |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....                                                                                       | 71        |
| 9.3 Interactions médicament-comportement .....                                                                                          | 72        |
| 9.4 Interactions médicament-médicament .....                                                                                            | 72        |
| 9.5 Interactions médicament-aliment .....                                                                                               | 73        |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....                                                                                     | 73        |

|           |                                                                           |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| 9.7       | Interactions médicament-test de laboratoire .....                         | 73         |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>                                        | <b>73</b>  |
| 10.1      | Mode d'action .....                                                       | 73         |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....                                                     | 74         |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....                                                   | 75         |
| <b>11</b> | <b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>                         | <b>79</b>  |
| <b>12</b> | <b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>                    | <b>80</b>  |
|           | <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                     | <b>81</b>  |
| <b>13</b> | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>                                | <b>81</b>  |
| <b>14</b> | <b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>                                             | <b>82</b>  |
| 14.1      | Caractéristiques démographiques et méthodologie des études comparatives.. | 82         |
| 14.2      | Résultats des études comparatives .....                                   | 85         |
| 14.2.1    | Études de biodisponibilité comparatives .....                             | 85         |
| 14.2.2    | Innocuité et efficacité comparatives .....                                | 86         |
| 14.4      | Immunogénicité .....                                                      | 87         |
| 14.5      | ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE .....               | 88         |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>                                                 | <b>148</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUES.....</b>                                     | <b>148</b> |
| 16.1      | Pharmacologie et toxicologie non clinique comparative .....               | 148        |
| 16.1.1    | Pharmacodynamique comparative non clinique.....                           | 148        |
| 16.1.2    | Toxicologie comparative .....                                             | 149        |
| 16.2      | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE<br>RÉFÉRENCE .....    | 149        |
| <b>17</b> | <b>MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE.....</b>                         | <b>155</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>          | <b>156</b> |

Pr **Hulio**

### Adalimumab injectable

20 mg dans 0,4 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée  
40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée

Hulio (adalimumab injectable) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Humira®.

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en raison de la similitude entre Hulio et le médicament biologique de référence HUMIRA®.

Hulio 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 les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive. Hulio peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

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

#### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

- En association avec le méthotrexate, pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement avec au moins un ARMM. Hulio peut être utilisé seul chez les patients qui présentent une intolérance au méthotrexate ou lorsque le traitement prolongé par le MTX n'est pas approprié (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Résultats des études**). L'adalimumab injectable n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de deux ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

#### **Rhumatisme psoriasique**

- Atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite évolutive, freiner l'évolution des lésions structurelles et améliorer les capacités physiques fonctionnelles chez les adultes

atteints de rhumatisme psoriasique. Hulio peut être utilisé en association avec le MTX chez les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement par le méthotrexate employé seul.

### **Spondylarthrite ankylosante**

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

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

- Atténuer les signes et les symptômes et induire et maintenir une rémission clinique chez les adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et (ou) des immunosuppresseurs. Hulio 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.

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

- Atténuer les signes et les symptômes et induire et maintenir une rémission clinique chez les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et (ou) qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique (traitement par des corticostéroïdes et [ou] des aminosalicylates et [ou] des immunosuppresseurs) et (ou) à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha.

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

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

### **Colite ulcéreuse chez l'enfant**

- Induire et maintenir une rémission clinique chez les enfants âgés de 5 ans et plus atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et (ou) l'azathioprine ou la 6-MP.

### **Hidradénite suppurée**

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

## **Psoriasis en plaques**

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

## **Uvéite chez l'adulte**

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

## **Uvéite chez l'enfant**

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

### **1.1 Enfants**

#### **Enfants (< 18 ans) :**

##### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

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

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

Compte tenu de son innocuité et de son efficacité, l'adalimumab a été autorisé pour utilisation chez les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et (ou) qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Maladie de Crohn chez l'enfant**).

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

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi de l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**).

##### **Uvéite chez l'enfant**

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

## Colite ulcéreuse chez l'enfant

Adalimumab injectable n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de UC.

## **1.2 Personnes âgées**

### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. On trouvera un bref exposé à ce sujet à la rubrique (**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Gériatrie (personnes > 65 ans)).

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

- les patients qui présentent une hypersensibilité connue à HULIO ou à n'importe lequel des ingrédients qui le composent. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique (6 **FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- les patients qui souffrent d'infections graves, comme un état septique, la tuberculose et les infections opportunistes (voir 3 **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, Infections).
- les patients qui présentent de l'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA) [voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Appareil cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque congestive].

## **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

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

#### **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 de l'adalimumab injectable. La plupart de ces patients avaient déjà reçu de l'infliximab et pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance pour traiter la maladie de Crohn. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et adalimumab injectable doit être évalué avec soin. Le lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab injectable n'est pas clair.

#### **Infections**

On a fait état de cas d'infections graves attribuables à une infection bactérienne, mycobactérienne, fongique envahissante (histoplasmoses, aspergillose et coccidioïdomycose extrapulmonaire ou disséminée), virale, parasitaire ou à un autre type d'infection opportuniste chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF. On a aussi signalé des cas d'états septiques ainsi que de rares cas de tuberculose, de candidose, de listériose, de légionellose

et de pneumocystose liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab injectable. 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 Hulio 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 Hulio, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose ou chez ceux qui ont séjourné dans des régions où il y a un risque élevé de tuberculose ou de mycose endémique, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, 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 Hulio.

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

Le médecin qui envisage de prescrire Hulio à un patient ayant des antécédents d'infection récurrente ou atteint d'une affection sous-jacente pouvant le rendre vulnérable aux infections, ou encore à celui qui a résidé dans une région où la tuberculose et l'histoplasmosse sont endémiques, doit agir avec prudence (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose**); et (8 **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables, Infections**). Avant d'entreprendre le traitement avec Hulio, 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 l'adalimumab injectable (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers, Cancers chez les enfants et les jeunes adultes**).

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

#### **Enfants**

##### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

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

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

#### Maladie de Crohn chez l'enfant

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

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

#### Hidradénite suppurée chez l'adolescent

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

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

#### Uvéite chez l'enfant

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

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

#### Colite ulcéreuse chez l'enfant

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

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de UC.

### **Personnes âgées**

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab injectable 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 (**7MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, 7.1 **Populations particulières**, 7.1.4 **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 injectable s'est révélé comparable chez le volontaire sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

## Origine ethnique

On ne s'attend pas à ce que la clairance des immunoglobulines diffère suivant l'appartenance origine ethnique 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 de l'adalimumab injectable entre les Blancs et les non-Blancs. L'appartenance raciale du patient n'exige aucune adaptation de la posologie.

## Insuffisance hépatique

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

## Insuffisance rénale

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

## États morbides

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

## Médicaments concomitants

Les patients peuvent continuer de prendre du méthotrexate, des glucocorticoïdes, des salicylés, des AINS, des analgésiques ou d'autres ARMM pendant le traitement par Hulio. Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent Hulio 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'Hulio à raison de 40 mg toutes les semaines.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

**Remarque :** Voir le **tableau 4** à la fin de la section pour connaître les présentations d'Hulio disponibles pour chaque indication chez l'enfant et l'adulte.

### Enfants

#### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La dose recommandée d'Hulio chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est déterminée en fonction du poids corporel (**Tableau 1**). Hulio est administré toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée. Hulio peut être utilisé en association avec le MTX ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas le MTX ou si la poursuite du traitement par le MTX n'est pas appropriée.

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

| Poids du patient | Posologie                   |
|------------------|-----------------------------|
| 10 kg à < 30 kg* | 20 mg toutes les 2 semaines |
| ≥ 30 kg          | 40 mg toutes les 2 semaines |

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est généralement obtenue dans les 12 semaines du traitement. L'efficacité et la sécurité chez les patients qui ne répondent pas à la 16<sup>e</sup> semaine n'ont pas été établies.

Il n'y a pas d'utilisation pertinente d'Hulio chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

#### Maladie de Crohn chez l'enfant

Chez l'enfant atteint de la maladie de Crohn fortement évolutive et chez celui atteint de la maladie de Crohn modérément évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement classique, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'Hulio à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1<sup>re</sup> dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg par jour). La 2<sup>e</sup> dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg le même jour.

La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 20 mg d'Hulio toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Chez les enfants qui présentent une poussée de la maladie ou qui ne répondent pas au traitement, l'augmentation de la dose à 40 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Maladie de Crohn chez l'enfant**).

L'emploi d'Hulio dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant âgé de 13 à 17 ans a été évalué dans le cadre d'études cliniques pendant une période pouvant aller jusqu'à une année.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours des 12 premières semaines.

#### Hidradénite suppurée chez l'adolescent

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

Chez l'adolescent qui n'a pas répondu de façon satisfaisante au traitement par Hulio administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg toutes les semaines peut être envisagée (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**).

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

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

#### Uvéite chez l'enfant

La posologie recommandée d'Hulio en association avec le méthotrexate chez l'enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite antérieure non infectieuse chronique est établie en fonction du poids corporel (**Tableau 2**). Aucun cas d'administration d'Hulio sans administration concomitante de MTX n'est connu chez l'enfant atteint d'uvéite.

**Tableau 2. Posologie d'Hulio chez l'enfant atteint d'uvéite**

| Poids du patient | Posologie                                              |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| < 30 kg          | 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le MTX |
| ≥ 30 kg          | 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le MTX |

Au moment d'instaurer le traitement par Hulio chez des patients âgés de 6 ans et plus, une dose de départ facultative peut être administrée une semaine avant de commencer le traitement d'entretien; cette dose est de 40 mg chez les patients de moins de 30 kg et de 80 mg chez ceux de 30 kg et plus. Il n'y a pas de données cliniques sur l'emploi d'une dose de départ chez les enfants âgés de moins de 6 ans traités par Hulio.

Il n'y a pas de données sur l'emploi de l'injection d'adalimumab pour le traitement de l'uvéite chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.

#### Colite ulcéreuse chez l'enfant

La posologie recommandée d'Hulio chez l'enfant âgé de 5 à 17 ans atteint de UC est établie en fonction du poids corporel (**Tableau 3**). Hulio est administré par injection sous-cutanée. Hulio peut être offert en différentes concentrations et (ou) présentations.

**Tableau 3. Posologie d'Hulio chez l'enfant atteint de colite ulcéreuse**

| Poids du patient | Posologie pour le traitement d'induction                                                           | Posologie pour le traitement d'entretien à compter de la semaine 4 <sup>a</sup>                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg          | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg à la semaine 0</li><li>40 mg à la semaine 2</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg toutes les 2 semaines<br/>Ou</li><li>20 mg toutes les semaines</li></ul> |
| ≥ 40 kg          | <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg à la semaine 0</li><li>80 mg à la semaine 2</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg toutes les 2 semaines<br/>Ou</li><li>40 mg toutes les semaines</li></ul> |

<sup>a</sup>Les enfants qui atteignent l'âge de 18 ans durant leur traitement par Hulio doivent continuer de recevoir la dose d'entretien qui leur a été prescrite.

La dose de 160 mg peut être administrée à raison de 4 injections de 40 mg. La dose de 80 mg peut être administrée à raison de 2 injections de 40 mg. La dose de 40 mg peut être administrée à raison de 2 injections de 20 mg ou de 1 injection de 40 mg.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 8 semaines chez le patient qui ne répond pas au traitement durant cette période.

L'emploi de l'injection d'adalimumab n'est pas pertinent chez l'enfant âgé de moins de 5 ans pour le traitement de la colite ulcéreuse.

## **Adultes**

### Polyarthrite rhumatoïde

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

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

### Spondylarthrite ankylosante

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

### 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'Hulio à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1<sup>re</sup> dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg par jour). La 2<sup>e</sup> dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg le même jour.

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

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

Chez les patients qui présentent une poussée de la maladie, l'augmentation de la fréquence d'administration peut être envisagée (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par Hulio à la semaine 4 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les

données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 4 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période de temps.

L'emploi d'adalimumab injectable dans le traitement de la maladie de Crohn a été évalué dans le cadre d'études cliniques comparatives pendant une période pouvant aller jusqu'à une année. Dans le cadre des études ouvertes, l'emploi d'adalimumab a été évalué chez 510 patients sur 1 594 pendant une période de 3 ans, et chez 118 patients sur 1 594 pendant une période d'au moins 5 ans.

### Colite ulcéreuse

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

Les patients peuvent continuer de prendre des aminosalicylates et (ou) des corticostéroïdes pendant le traitement avec Hulio. Les patients peuvent continuer de prendre de l'azathioprine et de la 6-MP pendant le traitement avec Hulio, si cela est nécessaire (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **Mises en garde et précautions importantes**).

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

### Hidradénite suppurée

Chez l'adulte atteint d'HS, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'Hulio, suivie d'une dose de 80 mg 2 semaines plus tard, par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg (semaine 0) peut être administrée en une seule journée (quatre injections de 40 mg) ou répartie sur deux jours consécutifs (deux injections de 40 mg par jour). La deuxième dose, qui est de 80 mg, est administrée à raison de deux injections de 40 mg le même jour.

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

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

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

### Psoriasis en plaques

Chez l'adulte atteint de psoriasis, la posologie recommandée d'Hulio est une dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée (deux injections de 40 mg), 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.

### Uvéite

Chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse, la posologie recommandée d'Hulio est une dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée (deux injections de 40 mg), 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.

Le traitement avec Hulio peut être amorcé en association avec des corticostéroïdes et (ou) d'autres agents immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticostéroïde peut être réduite graduellement conformément à la pratique clinique courante, à compter de deux semaines après le début du traitement avec Hulio. On dispose de peu de données sur l'amorce d'un traitement avec l'adalimumab injectable en monothérapie.

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

**Tableau 4. Présentations disponibles pour chaque indication pour les adultes et pour les enfants**

| Indication                                     | Formulations / Présentations |                     |       |
|------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|-------|
|                                                | 50 mg/mL                     |                     |       |
|                                                | 20 mg/0,4 mL                 | 40 mg/0,8 mL        |       |
|                                                | Seringue préremplie          | Seringue préremplie | Stylo |
| Polyarthrite rhumatoïde                        | N/A                          | X                   | X     |
| Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire | X                            | X                   | X     |
| Rhumatisme psoriasique                         | N/A                          | X                   | X     |
| Spondylarthrite ankylosante                    | N/A                          | X                   | X     |
| Maladie de Crohn chez l'adulte                 | N/A                          | X                   | X     |
| Maladie de Crohn chez l'enfant                 | X                            | X                   | X     |
| Colite ulcéreuse chez l'adulte                 | N/A                          | X                   | X     |
| Colite ulcéreuse chez l'enfant                 | X                            | X                   | X     |
| Hidradénite suppurée chez l'adulte             | N/A                          | X                   | X     |
| Hidradénite suppurée chez l'adolescent         | N/A                          | X                   | X     |
| Psoriasis                                      | N/A                          | X                   | X     |

| Indication           | Formulations / Présentations |                     |       |
|----------------------|------------------------------|---------------------|-------|
|                      | 50 mg/mL                     |                     |       |
|                      | 20 mg/0,4 mL                 | 40 mg/0,8 mL        |       |
|                      | Seringue préremplie          | Seringue préremplie | Stylo |
| Uvéite chez l'adulte | N/A                          | X                   | X     |
| Uvéite chez l'enfant | X                            | X                   | X     |

Définition(s) : N/A = non applicable

#### 4.4 Administration

Hulio doit être employé sous la supervision d'un médecin. Le patient peut s'injecter lui-même le produit si son médecin juge cette démarche appropriée et qu'il assure un suivi, au besoin, après qu'on ait montré la bonne technique d'injection sous-cutanée au patient.

##### Stylo ou seringue préremplie

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 Hulio ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout médicament restant dans la seringue ou le stylo après l'administration de la dose.

Le stylo et la seringue préremplie Hulio sont offerts avec une aiguille de calibre 29 de ½ pouce de longueur recouverte d'un capuchon noir qui n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Il faut montrer au patient qui utilise les seringues préremplies à s'injecter tout le contenu de la seringue, afin de s'administrer toute la dose de 20 mg ou de 40 mg d'Hulio, selon les instructions fournies dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**.

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 POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**).

#### 4.5 Dose oubliée

Il faut dire au patient qui oublie une dose d'Hulio de s'injecter la dose dès qu'il s'aperçoit de son oubli, puis de s'injecter la prochaine dose suivant le calendrier d'injection habituel.

### 5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée d'adalimumab injectable 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.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 5. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement**

| Voie d'administration | Forme posologique/teneur/composition                        | Ingrédients non médicinaux                                                                                               |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sous-cutanée          | Solution / 20 mg/0,4 mL (50 mg/mL), 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) | acide chlorhydrique dilué, méthionine, glutamate monosodique, polysorbate 80, sorbitol et eau pour injection (distillée) |

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

### **Stylo**

Le stylo Hulio est offert dans une boîte de carton contenant deux tampons d'alcool et deux plateaux doseurs. Chaque plateau de dose contient un stylo à usage unique contenant une seringue en plastique préremplie de 1 mL avec une aiguille fixe de calibre 29 de ½ pouce munie d'un couvre-aiguille interne gris dans un couvre-aiguille externe transparent, fournissant 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg / mL). Aucun contenu de la boîte du stylo (y compris le stylo, les accessoires et l'emballage) n'est fait de latex de caoutchouc naturel.

### **Seringue préremplie**

Hulio est également disponible sous forme de seringue préremplie dans une boîte contenant deux tampons d'alcool et deux plateaux doseurs. Chaque plateau de dose contient une seringue en plastique préremplie de 1 mL à usage unique avec une aiguille fixe de calibre 29 de ½ pouce munie d'un couvre-aiguille, fournissant 20 mg d'adalimumab dissous dans 0,4 mL de solution stérile (50 mg / mL). Aucun contenu de la boîte de la seringue préremplie (y compris la seringue, les accessoires et l'emballage) n'est fait de latex de caoutchouc naturel.

Hulio est également disponible sous forme de seringue préremplie dans une boîte contenant deux tampons d'alcool et deux plateaux doseurs. Chaque plateau de dose contient une seringue en plastique préremplie de 1 mL à usage unique avec une aiguille fixe de calibre 29 de ½ pouce munie d'un couvre-aiguille, fournissant 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg / mL). Aucun contenu de la boîte de la seringue préremplie (y compris la seringue, les accessoires et l'emballage) n'est fait de latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes** au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

## **Généralités**

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

On a fait état de cas d'infections graves pendant les études cliniques, liés à l'emploi de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) en association avec un autre inhibiteur du TNF, l'étaercept, sans aucun bienfait supplémentaire, comparativement à l'étaercept employé seul. Étant donné la nature des effets secondaires observés avec ce traitement associant l'étaercept 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 Hulio (adalimumab injectable) en association avec l'anakinra (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

L'emploi concomitant d' Hulio avec d'autres ARMM biologiques (comme l'anakinra et l'abatacept) ou d'autres inhibiteurs du TNF n'est pas recommandé à cause du risque accru d'infections et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament**).

### **Remplacement d'un ARMM biologique par un autre**

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

### **Intervention chirurgicale**

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

### **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 injectable 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, de l'adalimumab injectable (voir **16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE NON-CLINIQUES COMPARATIVES, Généralités, Toxicologie, Mutagénicité et carcinogénicité, Génomotoxicité *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'adalimumab injectable. L'adalimumab injectable 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 Hulio à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et effectuer une surveillance rigoureuse de ces patients. Hulio est contre-indiqué en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

## **Appareil digestif**

### **Obstruction de l'intestin grêle**

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

## **Système hématopoïétique**

On a fait état de rares cas de pancytopénie, 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 de l'adalimumab injectable. Le lien de causalité entre ces effets et l'emploi d'adalimumab injectable n'a pas été établi. On doit informer tous les patients qui prennent Hulio 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 Hulio chez les patients qui présentent des anomalies hématologiques importantes confirmées.

## **Réactions d'hypersensibilité**

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

Le stylo et la seringue préremplie Hulio sont offerts avec une aiguille de calibre 29 de 1/2 pouce avec couvre-aiguille qui n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel (voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

## **Système immunitaire**

### **Auto-immunité**

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

### **Immunosuppression**

Il se peut que les inhibiteurs du TNF, y compris Hulio, 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 de l'adalimumab

injectable 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 Hulio sur le développement et l'évolution des tumeurs cancéreuses, de même que sur les infections évolutives et (ou) chroniques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et Cancers**; et **8 EFFETS SECONDAIRES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, 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 l'adalimumab injectable, la production d'anticorps à la suite de l'administration des vaccins antipneumococcique et antigrippal a été évaluée. Des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes pneumococciques ont été atteints chez 86 % des patients du groupe adalimumab injectable, comparativement à 82 % des patients du groupe placebo. Chez un total de 37 % des patients recevant l'adalimumab injectable et de 40 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins 3 des 5 antigènes pneumococciques ont au moins doublé. Dans cette même étude, 98 % des patients qui recevaient l'adalimumab injectable et 95 % de ceux qui recevaient le placebo ont obtenu des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes du virus grippal. Chez un total de 52 % des patients recevant l'adalimumab injectable et de 63 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins 2 des 3 antigènes du virus grippal ont au moins quadruplé.

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

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

L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab injectable *in utero* n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'Hulio qu'a reçue la mère pendant la grossesse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes**).

## **Infections**

### **Tuberculose**

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

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

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

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

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

### **Autres infections opportunistes**

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

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

Chez les patients qui résident ou séjournent dans des régions où les mycoses sont endémiques, il faut soupçonner une infection fongique envahissante s'ils présentent des signes

et des symptômes d'une possible infection fongique généralisée. Les patients sont à risque d'histoplasmoses 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 antihistoplasmoses 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 l'adalimumab injectable, un plus grand nombre de cas de cancers a été observé chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF, comparativement aux patients du groupe témoin.

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

Des rapports 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 2 fois supérieur à celui observé dans la population générale, même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF.

## Cancers chez les enfants et les jeunes adultes

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

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

Aucun cancer n'a été observé chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités par l'adalimumab injectable (n = 102) pendant 52 semaines dans le cadre d'une étude clinique.

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

Aucun cancer n'a été observé chez les 93 enfants exposés à adalimumab injectable pendant une période maximale de 52 semaines durant une étude menée chez des enfants atteints de UC.

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

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

## **Lymphomes**

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

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

En groupant les résultats des phases comparatives et des phases non comparatives ouvertes des 23 études cliniques menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte (durée médiane d'environ 2,4 ans), totalisant 8 764 patients et 27 196 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est de 1,2 (0,9 à 1,7) par 1 000 années-patients. Ce taux est environ 3 fois plus élevé que le taux attendu dans la population générale.

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

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

## **Cancers autres que lymphomes**

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab injectable chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte, on a observé un taux (IC à 95 %) de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, de 6,9 (4,4 à 10,6) par 1 000 années-patients chez 5 196 patients qui avaient reçu de l'adalimumab injectable, comparativement à un taux de 6,4 (3,5 à 11,9) par 1 000 années-patients chez 3 347 témoins (durée médiane du traitement de 4,0 mois pour les patients qui recevaient de l'adalimumab injectable et de 3,9 mois pour ceux du groupe témoin).

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab injectable chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte, on a observé un taux (IC à 95 %) de cancers de la peau non mélaniques de 8,9 (6,1 à 13,1) par 1 000 années-patients chez les patients qui recevaient de l'adalimumab injectable, comparativement à un taux de 3,2 (1,3 à 7,7) par 1 000 années-patients chez les témoins. Parmi ces cas de cancers de la peau, le taux (IC à 95 %) de carcinomes malpighiens était de

2,7 (1,4 à 5,5) par 1 000 années-patients chez les patients qui recevaient de l'adalimumab injectable et de 0,6 (0,1 à 4,6) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin. Le taux (IC à 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 à 2,7) par 1 000 années-patients chez les patients qui recevaient de l'adalimumab injectable, comparativement à 0,6 (0,1 à 4,6) 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 (IC à 95 %) 8,5 (7,4 à 9,7) 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 (IC à 95 %) 9,6 (8,5 à 10,9) par 1 000 années-patients, et le taux observé de lymphomes était d'environ (IC à 95 %) 1,3 (0,9 à 1,8) par 1 000 années-patients. Ces études, d'une durée médiane d'environ 3,3 ans, ont porté sur 6 276 patients adultes qui ont reçu de l'adalimumab injectable pendant au moins un an ou qui ont présenté un cancer dans l'année suivant le début de leur traitement, ce qui représente plus de 26 044 années-patients de traitement.

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 Hulio.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

### **Système nerveux**

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

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

Durant une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal pendant la période périnatale, des macaques de Buffon ont reçu de l'adalimumab injectable 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 injectable par voie sous-cutanée toutes les semaines, avec méthotrexate, ou 373

fois l'ASC chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab injectable par voie sous-cutanée, sans MTX); aucun effet nocif attribuable à l'adalimumab injectable 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 Hulio à la femme enceinte qu'en cas de nécessité manifeste.

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

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

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

## **Travail et accouchement**

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

### **7.1.2 Allaitement**

Le peu de renseignements que l'on trouve dans la littérature scientifique publiée et tirés de rapports de cas indiquent que l'adalimumab est excrété dans le lait maternel à des concentrations représentant de 0,1 à 1 % de la concentration sérique chez la mère. Les données publiées laissent entendre que l'exposition générale à l'adalimumab devrait être faible chez un enfant allaité, l'adalimumab étant une grosse molécule qui est dégradée dans le tractus gastro-intestinal. Toutefois, on ne connaît pas les effets de son exposition locale dans le tractus gastro-intestinal. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson ainsi que le besoin clinique du traitement de la mère par l'adalimumab et tout effet indésirable possible du médicament ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

### 7.1.3 Enfants

#### Enfants (< 18 ans)

##### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

##### Maladie de Crohn chez l'enfant

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

##### Uvéite chez l'enfant

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

##### Colite ulcéreuse chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité d'adalimumab injectable ont été étudiées chez des enfants atteints de colite ulcéreuse âgés de 5 à 17 ans (N = 93).

### 7.1.4 Personnes âgées

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils d'effets indésirables qui ont été rapportés dans le cadre des études cliniques visant à comparer Hulio et le médicament biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables qui est présentée ici repose sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

## 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- infections graves;
- effets sur le système nerveux;
- cancers.

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

Durant la phase comparative avec placebo à double insu des études DE009, DE011, DE019 et DE031, les effets secondaires ont entraîné l'abandon du traitement chez 7,0 et 4,0 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient de l'adalimumab injectable ou le placebo, respectivement. Les effets secondaires qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement par l'adalimumab injectable 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 8 décès chez les 1 380 patients (0,58 %) traités par l'adalimumab injectable, comparativement à un décès chez les 690 patients (0,14 %) qui ont reçu le placebo. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un ratio standardisé de mortalité (RSM) de 0,87 (IC à 95 % : 0,38 à 1,72) dans le groupe adalimumab injectable et de 0,25 (IC à 95 % : 0,00 à 1,37) dans le groupe placebo.

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

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

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

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

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

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

L'adalimumab injectable a aussi été étudié chez 395 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte, chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et chez plus de 1 500 patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines était semblable à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui a été observé lors des études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 portant sur l'adalimumab injectable. Durant la phase comparative des études sur le rhumatisme psoriasique, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab injectable ou par le placebo. Durant la phase ouverte d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, 2 décès sont survenus parmi les 382 patients de l'étude totalisant 795,7 années-patients d'exposition. Le taux de mortalité est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM de 0,39 (IC à 95 % : 0,04 à 1,43). Dans l'étude ouverte sur le psoriasis, 5 décès sont survenus parmi les 1 468 patients de l'étude totalisant 4 068,6 années-patients d'exposition.

L'adalimumab injectable a également été étudié chez 1 010 patients adultes atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826, 8 semaines et M06-827, 52 semaines) et d'une étude de prolongation ouverte. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints de colite ulcéreuse. Durant la phase comparative des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab injectable ou par le placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de

l'adalimumab injectable pour le traitement de la colite ulcéreuse mené chez 1 010 patients adultes totalisant 2 007,4 années-patients d'exposition au médicament (622 patients traités pendant plus de 1 an), 2 décès sont survenus pendant le traitement durant l'étude de prolongation ouverte à long terme (mort par arrêt cardiorespiratoire et par insuffisance ventriculaire droite). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé durant la phase comparative à double insu des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte autres que ceux établis dans le profil d'innocuité connu de l'adalimumab injectable.

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

L'adalimumab injectable a également été étudié chez 464 patients adultes atteints d'uvéïte, dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M10-877 et M10-880) et d'une étude de prolongation ouverte (M11-327). Aucun nouveau problème d'innocuité lié à l'adalimumab injectable n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints d'uvéïte. Dans le programme global de développement de l'adalimumab injectable pour le traitement de l'uvéïte chez l'adulte, chez 464 patients adultes traités par l'adalimumab injectable et totalisant 1 308,2 années-patients d'exposition, 6 décès sont survenus pendant le traitement (insuffisance rénale chronique, dissection de l'aorte/tamponnade, lymphome à lymphocytes B, abcès du cerveau, carcinome du pancréas et accident). De ces décès, 2 sont survenus durant la phase comparative des études sur l'uvéïte chez l'adulte et 4, durant l'étude de prolongation ouverte.

### **Formation d'autoanticorps**

Dans les études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013, on a procédé à divers moments dans le temps à des épreuves de détection d'autoanticorps sur les échantillons de sang des patients. À la 24<sup>e</sup> semaine des études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, on a détecté des anticorps antinucléaires (AAN) chez 11,9 % des patients qui recevaient de l'adalimumab injectable 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 pseudolupique *de novo* sont apparus chez 2 des 3 441 patients qui ont reçu de l'adalimumab injectable. 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 l'adalimumab injectable sur l'installation de maladies auto-immunes est inconnu.

### **Immunogénicité**

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

## Enfants

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

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

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

Chez les patients âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 3 % (3/100) des patients recevant adalimumab injectable.

## Adultes

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

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

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

injectable en concomitance avec le méthotrexate.

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

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

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

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

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques, le taux de formation d'anticorps anti-adalimumab injectable avec le traitement par l'adalimumab injectable en monothérapie était de 8 %. Cependant, étant donné les limites de la méthode de dosage, les anticorps anti-adalimumab injectable n'ont pu être détectés que lorsque les concentrations sériques d'adalimumab injectable étaient inférieures à 2 mcg/mL. Parmi les patients dont les concentrations sériques d'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable 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 injectable 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 injectable était de 1,9 % avant l'interruption du traitement, et de 2,3 % après la reprise du traitement.

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

Ces données font état du pourcentage de patients chez qui la recherche d'anticorps anti-adalimumab injectable 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 injectable avec la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

## **Infections**

### Enfants

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

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

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

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

Dans le cadre d'une étude comparative à répartition aléatoire menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive, 47,3 % des patients ont présenté des infections en cours de traitement, soit une fréquence de 117,9 par 100 années-patients d'exposition globale à adalimumab injectable durant l'étude. Des infections graves sont survenues chez 5,4 % des patients en cours de traitement, soit une fréquence de 7,7 par 100 années-patients d'exposition globale à adalimumab injectable.

### Adultes

Dans le cadre de 23 études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée, le psoriasis et l'uvéite, la fréquence des infections s'élevait respectivement à 147,4 par 100 années-patients chez 5 630 patients recevant de l'adalimumab injectable et à 142,7 par 100 années-patients chez 3 587 patients recevant le placebo ou le

traitement de référence. Il s'agissait principalement de rhinopharyngites, d'infections des voies respiratoires supérieures et de sinusites. La plupart des patients ont continué de recevoir de l'adalimumab injectable après la résolution de l'infection.

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

Dans le cadre des études comparatives et ouvertes sur l'adalimumab injectable, des infections graves, comme la légionellose, ont été signalées (0,02 par 100 années-patients). Aucun cas de listériose n'a été signalé et, par conséquent, on a estimé le taux de cette infection à 0,01 par 100 années patients. Ces 2 infections ont été signalées de façon spontanée durant la période de postcommercialisation.

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

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

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

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

## Réactions au point d'injection

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

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

## Cancers

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

## Effets sur le système nerveux

Dans le cadre de 21 études comparatives menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée ou de psoriasis, le taux d'apparition ou d'aggravation de maladies démyélinisantes du système nerveux central (y compris la sclérose en plaques et la névrite optique) et de maladies démyélinisantes périphériques (y compris le syndrome de Guillain-Barré) était inférieur à 0,4 par 1 000 années patients chez 5 380 patients recevant de l'adalimumab injectable et de 0,7 par 1 000 années-patients chez 3 337 patients témoins. Dans le cadre des études comparatives et ouvertes menées chez des patients adultes traités par l'adalimumab injectable, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes était de 0,7 (0,4 à 1,1) par 1 000 années-patients. Des cas de maladie démyélinisante ont été rapportés de façon spontanée durant la période postcommercialisation.

Dans la partie comparative de 2 études cliniques à double insu menées sur l'adalimumab injectable chez des patients adultes atteints d'uvéïte, un cas (0,4 %) de sclérose en plaques a été rapporté chez 250 patients traités par l'adalimumab injectable. Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéïte chez l'adulte comportant l'étude ouverte, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes (c.-à-d. sclérose en plaques et névrite optique) était de 5,4 (2,2 à 11,0) par 1 000 années-patients.

(Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur le système nerveux**).

## Psoriasis : nouveaux cas et aggravation

De nouveaux cas de psoriasis, notamment de psoriasis pustuleux et de psoriasis palmoplantaire, et des cas d'aggravation d'un psoriasis déjà existant ont été signalés avec l'utilisation d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab injectable. Dans bon nombre de ces cas, les

patients prenaient des immunosuppresseurs en concomitance (par exemple, du méthotrexate ou des corticostéroïdes). Certains de ces patients ont dû être hospitalisés. La plupart des patients ont présenté une atténuation de leur psoriasis après avoir cessé de prendre l'inhibiteur du TNF. Le psoriasis est réapparu chez certains patients lorsqu'ils ont reçu un autre inhibiteur du TNF. Il faut envisager d'interrompre le traitement par l'adalimumab injectable dans les cas graves de psoriasis et si le psoriasis ne s'atténue pas ou s'aggrave malgré l'utilisation d'un traitement topique.

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

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

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

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

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

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

Dans des études cliniques comparatives portant sur l'adalimumab injectable (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, suivies de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4) administré à des patients adultes atteints d'hidradénite suppurée pendant une période allant de 12 à 16 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$

fois la limite supérieure de la normale chez 0,3 % des patients recevant de l'adalimumab injectable, comparativement à 0,6 % chez les patients témoins.

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

Dans le cadre de l'étude comparative de phase III sur adalimumab injectable administré à des enfants atteints de colite ulcéreuse (N = 93) qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines (n = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines (n = 32), précédées de l'administration d'une dose d'induction calculée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1 et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2 (n = 30), on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale chez 1,1 % (1/93) des patients.

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

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

Dans des études cliniques menées sur la maladie de Crohn chez l'adulte, des taux plus élevés d'événements indésirables liés aux cancers et aux infections graves ont été observés avec le traitement associant l'adalimumab injectable et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, comparativement à l'adalimumab injectable administré en monothérapie.

## **8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables 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 indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

## Adultes

### Polyarthrite rhumatoïde

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

Les données citées ci-dessous proviennent de l'administration de l'adalimumab injectable chez 3 046 patients, dont plus de 2 000 ont reçu ce produit pendant six mois et plus de 1 500 pendant plus d'un an (études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013). On a étudié l'adalimumab injectable 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 avec un ARMM avait échoué. L'âge moyen des participants était de 54 ans, 77 % des patients étaient des femmes, 91 % des patients étaient de race blanche (études DE009, DE011, DE019, DE031). Une autre étude (l'étude DE013) a été menée chez les patients dont la polyarthrite rhumatoïde avait été diagnostiquée récemment et qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate. La plupart des patients ont reçu l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

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

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

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

| <b>Classification par système-organe</b> | <b>Adalimumab injectable 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines<br/>N = 1 247<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab injectable (toutes les doses étudiées)<br/>N = 1 922<br/>n (%)</b> | <b>Placebo (sauf étude DE013)<br/>N = 690<br/>n (%)</b> | <b>MTX (étude DE013)<br/>N = 257<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>       |                                                                                              |                                                                                  |                                                         |                                                |
| Nausées                                  | 80 (6,4)                                                                                     | 112 (5,8)                                                                        | 12 (1,7)                                                | 33 (12,8)                                      |
| Diarrhée                                 | 47 (3,8)                                                                                     | 60 (3,1)                                                                         | 17 (2,5)                                                | 18 (7,0)                                       |
| Douleurs abdominales                     | 22 (1,8)                                                                                     | 29 (1,5)                                                                         | 5 (0,7)                                                 | 3 (1,2)                                        |
| Douleurs abdominales hautes              | 20 (1,6)                                                                                     | 25 (1,3)                                                                         | 0 (0,0)                                                 | 13 (5,1)                                       |
| Ulcères buccaux                          | 17 (1,4)                                                                                     | 24 (1,2)                                                                         | 5 (0,7)                                                 | 12 (4,7)                                       |
| Dyspepsie                                | 14 (1,1)                                                                                     | 21 (1,1)                                                                         | 4 (0,6)                                                 | 7 (2,7)                                        |
| Vomissements                             | 16 (1,3)                                                                                     | 20 (1,0)                                                                         | 5 (0,7)                                                 | 6 (2,3)                                        |

| <b>Classification par système-organe</b>                    | <b>Adalimumab injectable 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines<br/>N = 1 247<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab injectable (toutes les doses étudiées)<br/>N = 1 922<br/>n (%)</b> | <b>Placebo (sauf étude DE013)<br/>N = 690<br/>n (%)</b> | <b>MTX (étude DE013)<br/>N = 257<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>  |                                                                                              |                                                                                  |                                                         |                                                |
| Irritation au point d'injection                             | 74 (5,9)                                                                                     | 122 (6,3)                                                                        | 61 (8,8)                                                | 3 (1,2)                                        |
| 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)                                        |
| Syndrome pseudogrippal                                      | 15 (1,2)                                                                                     | 21 (1,1)                                                                         | 2 (0,3)                                                 | 8 (3,1)                                        |
| Pyrexie                                                     | 13 (1,0)                                                                                     | 20 (1,0)                                                                         | 1 (0,1)                                                 | 6 (2,3)                                        |
| <b>Infections et infestations</b>                           |                                                                                              |                                                                                  |                                                         |                                                |
| Rhinopharyngite                                             | 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)                                        |
| Infection à herpès simplex                                  | 33 (2,6)                                                                                     | 48 (2,5)                                                                         | 6 (0,9)                                                 | 5 (1,9)                                        |
| Infection des voies urinaires                               | 31 (2,5)                                                                                     | 44 (2,3)                                                                         | 6 (0,9)                                                 | 7 (2,7)                                        |
| Bronchite                                                   | 19 (1,5)                                                                                     | 29 (1,5)                                                                         | 8 (1,2)                                                 | 9 (3,5)                                        |
| Zona                                                        | 17 (1,4)                                                                                     | 23 (1,2)                                                                         | 8 (1,2)                                                 | 2 (0,8)                                        |
| Grippe                                                      | 16 (1,3)                                                                                     | 21 (1,1)                                                                         | 7 (1,0)                                                 | 5 (1,9)                                        |
| Pneumonie                                                   | 17 (1,4)                                                                                     | 21 (1,1)                                                                         | 3 (0,4)                                                 | 1 (0,4)                                        |
| <b>Investigations</b>                                       |                                                                                              |                                                                                  |                                                         |                                                |
| Diminution du nombre de lymphocytes                         | 11 (0,9)                                                                                     | 38 (2,0)                                                                         | 11 (1,6)                                                | 1 (0,4)                                        |
| Augmentation du taux d'alanine aminotransférase             | 27 (2,2)                                                                                     | 33 (1,7)                                                                         | 4 (0,6)                                                 | 9 (3,5)                                        |
| Anomalies de la fonction hépatique                          | 19 (1,5)                                                                                     | 22 (1,1)                                                                         | 4 (0,6)                                                 | 7 (2,7)                                        |
| <b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> |                                                                                              |                                                                                  |                                                         |                                                |
| Polyarthrite rhumatoïde                                     | 11 (0,9)                                                                                     | 28 (1,5)                                                                         | 7 (1,0)                                                 | 2 (0,8)                                        |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                          |                                                                                              |                                                                                  |                                                         |                                                |
| Céphalées                                                   | 75 (6,0)                                                                                     | 124 (6,5)                                                                        | 14 (2,0)                                                | 14 (5,4)                                       |

| Classification par système-organe                          | Adalimumab injectable 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines<br>N = 1 247<br>n (%) | Adalimumab injectable (toutes les doses étudiées)<br>N = 1 922<br>n (%) | Placebo (sauf étude DE013)<br>N = 690<br>n (%) | MTX (étude DE013)<br>N = 257<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Étourdissements                                            | 23 (1,8)                                                                            | 32 (1,7)                                                                | 6 (0,9)                                        | 3 (1,2)                               |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> |                                                                                     |                                                                         |                                                |                                       |
| Douleurs pharyngolaryngées                                 | 33 (2,6)                                                                            | 44 (2,3)                                                                | 9 (1,3)                                        | 7 (2,7)                               |
| Toux                                                       | 31 (2,5)                                                                            | 42 (2,2)                                                                | 4 (0,6)                                        | 9 (3,5)                               |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>         |                                                                                     |                                                                         |                                                |                                       |
| Éruptions cutanées                                         | 44 (3,5)                                                                            | 66 (3,4)                                                                | 9 (1,3)                                        | 8 (3,1)                               |
| Prurit                                                     | 28 (2,2)                                                                            | 43 (2,2)                                                                | 4 (0,6)                                        | 5 (1,9)                               |
| Alopécie                                                   | 22 (1,8)                                                                            | 28 (1,5)                                                                | 2 (0,3)                                        | 6 (2,3)                               |
| Éruptions cutanées prurigineuses                           | 14 (1,1)                                                                            | 22 (1,1)                                                                | 0 (0,0)                                        | 3 (1,2)                               |

s.c. = sous-cutanée

#### Rhumatisme psoriasique

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

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

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

|                                                            | Études à double insu        |                                                                          | Étude ouverte                                                            |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Classification par système-organe                          | Placebo<br>n = 211<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>40 mg, s.c., q 2<br>sem.<br>n = 202<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>40 mg, s.c., q 2<br>sem.<br>n = 382<br>n (%) |
| Herpès simplex                                             | 3 (1,4)                     | 6 (3,0)                                                                  | 7 (1,8)                                                                  |
| Infection fongique de la peau non<br>spécifiée             | 0 (0,0)                     | 3 (1,5)                                                                  | -                                                                        |
| Pharyngite                                                 | 1 (0,5)                     | 2 (1,0)                                                                  | 4 (1,0)                                                                  |
| Sinusite                                                   | 4 (1,9)                     | 2 (1,0)                                                                  | 12 (3,1)                                                                 |
| Infection des voies urinaires                              | 0 (0,0)                     | 2 (1,0)                                                                  | 6 (1,6)                                                                  |
| Bronchite                                                  | 1 (0,5)                     | 1 (0,5)                                                                  | 5 (1,3)                                                                  |
| Rhinopharyngite                                            | 2 (0,9)                     | 1 (0,5)                                                                  | 8 (2,1)                                                                  |
| Grippe                                                     | 2 (0,9)                     | 0 (0,0)                                                                  | 5 (1,3)                                                                  |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                             |                             |                                                                          |                                                                          |
| Anomalies de la fonction hépatique                         | 1 (0,5)                     | 2 (1,0)                                                                  | 5 (1,3)                                                                  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                         |                             |                                                                          |                                                                          |
| Céphalées                                                  | 5 (2,4)                     | 5 (2,5)                                                                  | 5 (1,3)                                                                  |
| Paresthésie                                                | 1 (0,5)                     | 3 (1,5)                                                                  | 2 (0,5)                                                                  |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> |                             |                                                                          |                                                                          |
| Rhinite non spécifiée                                      | 0 (0,0)                     | 3 (1,5)                                                                  | 3 (0,8)                                                                  |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>         |                             |                                                                          |                                                                          |
| Érythème                                                   | 0 (0,0)                     | 3 (1,5)                                                                  | -                                                                        |

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

### Spondylarthrite ankylosante

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

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

| Système organique                                          | Adalimumab injectable<br>40 mg, s.c., q 2 sem.<br>n = 246<br>n (%) | Placebo<br>n = 151<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> |                                                                    |                             |
| Fatigue                                                    | 5 (2,0)                                                            | 3 (2,0)                     |
| Érythème au point d'injection                              | 5 (2,0)                                                            | 1 (0,7)                     |

| <b>Système organique</b>                           | <b>Adalimumab injectable<br/>40 mg, s.c., q 2 sem.<br/>n = 246<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n = 151<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Irritation au point d'injection                    | 4 (1,6)                                                                      | 2 (1,3)                              |
| Douleur au point d'injection                       | 6 (2,4)                                                                      | 3 (2,0)                              |
| Réaction au point d'injection                      | 8 (3,3)                                                                      | 1 (0,7)                              |
| <b>Infections et infestations</b>                  |                                                                              |                                      |
| Rhinopharyngite                                    | 8 (3,3)                                                                      | 0 (0,0)                              |
| Infection des voies respiratoires supérieures      | 5 (2,0)                                                                      | 2 (1,3)                              |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                 |                                                                              |                                      |
| Étourdissements                                    | 3 (1,2)                                                                      | 3 (2,0)                              |
| Céphalées                                          | 11 (4,5)                                                                     | 4 (2,6)                              |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b> |                                                                              |                                      |
| Eczéma                                             | 3 (1,2)                                                                      | 1 (0,7)                              |
| Prurit                                             | 4 (1,6)                                                                      | 1 (0,7)                              |
| Prurit généralisé                                  | 3 (1,2)                                                                      | 0 (0,0)                              |
| Éruptions cutanées                                 | 4 (1,6)                                                                      | 1 (0,7)                              |
| Urticaire                                          | 3 (1,2)                                                                      | 0 (0,0)                              |

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

### Maladie de Crohn

L'emploi de l'adalimumab injectable a été évalué chez plus de 1 500 patients atteints de la maladie de Crohn, dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu l'adalimumab injectable s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris le profil d'innocuité des patients de l'étude M05-769 comparative avec placebo. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé dans le cadre des études ouvertes à long terme où l'adalimumab injectable a été administré pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. Le profil d'innocuité de l'adalimumab injectable dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas changé.

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

**Tableau 9. Nombre et pourcentage de sujets ( $\geq 1\%$ ) 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 M02-403 et M04-691)**

| Système organique                                          | Adalimumab<br>injectable 160/80 mg<br>n = 235<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable 80/40 mg<br>n = 75<br>n (%) | Placebo<br>n = 240<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Troubles oculaires</b>                                  |                                                        |                                                      |                             |
| Pigmentation de la cornée                                  | 0 (0,0)                                                | 1 (1,3)                                              | 0 (0,0)                     |
| Troubles de la vue                                         | 0 (0,0)                                                | 1 (1,3)                                              | 0 (0,0)                     |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         |                                                        |                                                      |                             |
| Douleurs abdominales                                       | 5 (2,1)                                                | 0 (0,0)                                              | 2 (0,8)                     |
| Douleurs abdominales basses                                | 3 (1,3)                                                | 0 (0,0)                                              | 0 (0,0)                     |
| Changement de la fréquence des selles                      | 0 (0,0)                                                | 1 (1,3)                                              | 0 (0,0)                     |
| Chéilite                                                   | 0 (0,0)                                                | 1 (1,3)                                              | 1 (0,4)                     |
| Constipation                                               | 2 (0,9)                                                | 1 (1,3)                                              | 3 (1,3)                     |
| Maladie de Crohn                                           | 2 (0,9)                                                | 1 (1,3)                                              | 3 (1,3)                     |
| Flatulences                                                | 3 (1,3)                                                | 0 (0,0)                                              | 0 (0,0)                     |
| Nausées                                                    | 6 (2,6)                                                | 0 (0,0)                                              | 4 (1,7)                     |
| Vomissements                                               | 1 (0,4)                                                | 1 (1,3)                                              | 3 (1,3)                     |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> |                                                        |                                                      |                             |
| Asthénie                                                   | 0 (0,0)                                                | 1 (1,3)                                              | 1 (0,4)                     |
| Frissons                                                   | 0 (0,0)                                                | 2 (2,7)                                              | 1 (0,4)                     |
| Fatigue                                                    | 2 (0,9)                                                | 1 (1,3)                                              | 10 (4,2)                    |
| Symptômes pseudogrippaux                                   | 0 (0,0)                                                | 2 (2,7)                                              | 2 (0,8)                     |
| Ecchymose au point d'injection                             | 5 (2,1)                                                | 1 (1,3)                                              | 1 (0,4)                     |
| Érythème au point d'injection                              | 4 (1,7)                                                | 0 (0,0)                                              | 0 (0,0)                     |
| Irritation au point d'injection                            | 19 (8,1)                                               | 8 (10,7)                                             | 14 (5,8)                    |
| Douleur au point d'injection                               | 6 (2,6)                                                | 4 (5,3)                                              | 9 (3,8)                     |
| Prurit au point d'injection                                | 3 (1,3)                                                | 0 (0,0)                                              | 0 (0,0)                     |
| Réaction au point d'injection                              | 11 (4,7)                                               | 5 (6,7)                                              | 6 (2,5)                     |
| Douleur                                                    | 2 (0,9)                                                | 1 (1,3)                                              | 3 (1,3)                     |
| Pyrexie                                                    | 3 (1,3)                                                | 3 (1,3)                                              | 3 (1,3)                     |
| <b>Infections et infestations</b>                          |                                                        |                                                      |                             |
| Infection à staphylocoque                                  | 0 (0,0)                                                | 1 (1,3)                                              | 0 (0,0)                     |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                             |                                                        |                                                      |                             |

| <b>Système organique</b>                                              | <b>Adalimumab injectable 160/80 mg<br/>n = 235<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab injectable 80/40 mg<br/>n = 75<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n = 240<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Anticorps anti-ADN double brin                                        | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| Augmentation du nombre de globules blancs                             | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                     |                                                              |                                                            |                                      |
| Hypokaliémie                                                          | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> |                                                              |                                                            |                                      |
| Arthralgie                                                            | 3 (1,3)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 2 (0,8)                              |
| Dorsalgies                                                            | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| Spasmes musculaires                                                   | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 1 (0,4)                              |
| Douleurs dans les extrémités                                          | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    |                                                              |                                                            |                                      |
| Étourdissements                                                       | 3 (1,3)                                                      | 0 (0,0)                                                    | 2 (0,8)                              |
| Céphalées                                                             | 8 (3,4)                                                      | 2 (2,7)                                                    | 7 (2,9)                              |
| Syndrome des jambes sans repos                                        | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles du système reproducteur et affections mammaires</b>       |                                                              |                                                            |                                      |
| Prurit génital chez la femme                                          | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>                    |                                                              |                                                            |                                      |
| Eczéma                                                                | 1 (0,4)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| Érythème                                                              | 1 (0,4)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 1 (0,4)                              |
| Hyperhidrose                                                          | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| Onychorrhexis                                                         | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| Prurit                                                                | 1 (0,4)                                                      | 0 (0,0)                                                    | 4 (1,7)                              |
| Éruptions cutanées                                                    | 2 (0,9)                                                      | 2 (2,7)                                                    | 1 (0,4)                              |
| Éruptions cutanées maculopapuleuses                                   | 1 (0,4)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 0 (0,0)                              |
| Éruptions cutanées prurigineuses                                      | 0 (0,0)                                                      | 1 (1,3)                                                    | 1 (0,4)                              |

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

| <b>Système organique</b>           | <b>Adalimumab injectable s.c., 40 mg q 2 sem. et 40 mg q 1 sem.<br/>n = 554<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n = 279<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b> |                                                                                           |                                      |
| Douleurs abdominales               | 7 (1,3)                                                                                   | 4 (1,4)                              |
| Maladie de Crohn                   | 9 (1,6)                                                                                   | 9 (3,2)                              |

| Système organique                                                     | Adalimumab injectable<br>s.c., 40 mg q 2 sem. et<br>40 mg q 1 sem.<br>n = 554<br>n (%) | Placebo<br>n = 279<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Diarrhée                                                              | 7 (1,3)                                                                                | 1 (0,4)                     |
| Nausées                                                               | 9 (1,6)                                                                                | 5 (1,8)                     |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>            |                                                                                        |                             |
| 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)                     |
| <b>Infections et infestations</b>                                     |                                                                                        |                             |
| Herpès simplex                                                        | 6 (1,1)                                                                                | 4 (1,4)                     |
| Rhinopharyngite                                                       | 8 (1,4)                                                                                | 2 (0,7)                     |
| Rhinite                                                               | 7 (1,3)                                                                                | 1 (0,4)                     |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> |                                                                                        |                             |
| Arthralgie                                                            | 9 (1,6)                                                                                | 2 (0,7)                     |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    |                                                                                        |                             |
| Céphalées                                                             | 19 (3,4)                                                                               | 6 (2,2)                     |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>                    |                                                                                        |                             |
| Éruptions cutanées                                                    | 11 (2,0)                                                                               | 5 (1,8)                     |

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

### Colite ulcéreuse

L'emploi de l'adalimumab injectable a été évalué chez 1 010 patients adultes atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et de 1 étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité de l'adalimumab injectable chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

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

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

| Système organique                  | Adalimumab<br>injectable 160/80 mg<br>n = 480<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable 80/40 mg<br>n = 130<br>n (%) | Placebo<br>n = 483<br>n (%) |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b> | 17 (3,5)                                               | 7 (5,4)                                               | 27 (5,6)                    |

| Système organique                                          | Adalimumab injectable 160/80 mg<br>n = 480<br>n (%) | Adalimumab injectable 80/40 mg<br>n = 130<br>n (%) | Placebo<br>n = 483<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|
| Douleurs abdominales                                       | 0 (0,0)                                             | 2 (1,5)                                            | 2 (0,4)                     |
| Colite ulcéreuse                                           | 7 (1,5)                                             | 2 (1,5)                                            | 8 (1,7)                     |
| Nausées                                                    | 6 (1,3)                                             | 1 (0,8)                                            | 7 (1,4)                     |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> | 44 (9,2)                                            | 8 (6,2)                                            | 34 (7,0)                    |
| Fatigue                                                    | 9 (1,9)                                             | 1 (0,8)                                            | 7 (1,4)                     |
| Symptômes pseudogrippaux                                   | 1 (0,2)                                             | 1 (0,8)                                            | 5 (1,0)                     |
| Érythème au point d'injection                              | 8 (1,7)                                             | 1 (0,8)                                            | 2 (0,4)                     |
| Hématome au point d'injection                              | 2 (0,4)                                             | 2 (1,5)                                            | 0 (0,0)                     |
| Douleur au point d'injection                               | 11 (2,3)                                            | 2 (1,5)                                            | 11 (2,3)                    |
| Prurit au point d'injection                                | 6 (1,3)                                             | 1 (0,8)                                            | 1 (0,2)                     |
| Réaction au point d'injection                              | 5 (1,0)                                             | 1 (0,8)                                            | 2 (0,4)                     |
| Pyrexie                                                    | 3 (0,6)                                             | 1 (0,8)                                            | 7 (1,4)                     |
| <b>Infections et infestations</b>                          | 19 (4,0)                                            | 7 (5,4)                                            | 24 (5,0)                    |
| Herpès simplex                                             | 0 (0,0)                                             | 2 (1,5)                                            | 0 (0,0)                     |
| Rhinopharyngite                                            | 5 (1,0)                                             | 1 (0,8)                                            | 4 (0,8)                     |
| Herpès buccal                                              | 2 (0,4)                                             | 2 (1,5)                                            | 2 (0,4)                     |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                         | 14 (2,9)                                            | 2 (1,5)                                            | 25 (5,2)                    |
| Céphalées                                                  | 7 (1,5)                                             | 2 (1,5)                                            | 20 (4,1)                    |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                             | 1 (0,2)                                             | 2 (1,5)                                            | 4 (0,8)                     |
| Anxiété                                                    | 0 (0,0)                                             | 2 (1,5)                                            | 0 (0,0)                     |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>         | 19 (4,0)                                            | 8 (6,2)                                            | 17 (3,5)                    |
| Érythème                                                   | 5 (1,0)                                             | 2 (1,5)                                            | 1 (0,2)                     |
| Éruptions cutanées                                         | 2 (0,4)                                             | 2 (3,1)                                            | 1 (0,2)                     |

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

| Système organique                                          | Adalimumab injectable 160/80 mg<br>n = 480<br>n (%) | Placebo<br>n = 483<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         | 31 (6,5)                                            | 36 (7,5)                    |
| Colite ulcéreuse                                           | 12 (2,5)                                            | 14 (2,9)                    |
| Nausées                                                    | 9 (1,9)                                             | 9 (1,9)                     |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> | 64 (13,3)                                           | 38 (7,9)                    |
| Fatigue                                                    | 10 (2,1)                                            | 8 (1,7)                     |
| Symptômes pseudogrippaux                                   | 3 (0,6)                                             | 5 (1,0)                     |

| <b>Système organique</b>                                              | <b>Adalimumab injectable<br/>160/80 mg<br/>n = 480<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n = 483<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Érythème au point d'injection                                         | 15 (3,1)                                                         | 3 (0,6)                              |
| Douleur au point d'injection                                          | 11 (2,3)                                                         | 12 (2,5)                             |
| Prurit au point d'injection                                           | 9 (1,9)                                                          | 2 (0,4)                              |
| Réaction au point d'injection                                         | 11 (2,3)                                                         | 2 (0,4)                              |
| Enflure au point d'injection                                          | 5 (1,0)                                                          | 0 (0,0)                              |
| Malaise                                                               | 5 (1,0)                                                          | 2 (0,4)                              |
| Œdème périphérique                                                    | 5 (1,0)                                                          | 1 (0,2)                              |
| Pyrexie                                                               | 3 (0,6)                                                          | 9 (1,9)                              |
| <b>Infections et infestations</b>                                     | 40 (8,3)                                                         | 42 (8,7)                             |
| Grippe                                                                | 0 (0,0)                                                          | 5 (1,0)                              |
| Rhinopharyngite                                                       | 9 (1,9)                                                          | 7 (1,4)                              |
| Infection des voies respiratoires supérieures                         | 5 (1,0)                                                          | 7 (1,4)                              |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> | 12 (2,5)                                                         | 12 (2,5)                             |
| Arthralgie                                                            | 5 (1,0)                                                          | 4 (0,8)                              |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    | 19 (4,0)                                                         | 28 (5,8)                             |
| Céphalées                                                             | 10 (2,1)                                                         | 22 (4,6)                             |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>                    | 38 (7,9)                                                         | 29 (6,0)                             |
| Érythème                                                              | 6 (1,3)                                                          | 2 (0,4)                              |
| Prurit                                                                | 5 (1,0)                                                          | 5 (1,0)                              |
| Éruptions cutanées                                                    | 7 (1,5)                                                          | 5 (1,0)                              |

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

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

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

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

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

#### Hidradénite suppurée

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

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

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

| Système organique                                          | Adalimumab injectable<br>40 mg<br>40 mg q 2 sem.<br>n = 52<br>n (%) | Adalimumab injectable<br>40 mg<br>40 mg q 1 sem.<br>n = 367<br>n (%) | Placebo<br>n = 366<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Troubles oculaires</b>                                  |                                                                     |                                                                      |                             |
| Cataracte                                                  | 1 (1,9)                                                             | 0 (0,0)                                                              | 0 (0,0)                     |
| Conjonctivite                                              | 1 (1,9)                                                             | 0 (0,0)                                                              | 0 (0,0)                     |
| Vision trouble                                             | 1 (1,9)                                                             | 1 (0,3)                                                              | 0 (0,0)                     |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         |                                                                     |                                                                      |                             |
| Douleurs abdominales                                       | 1 (1,9)                                                             | 1 (0,3)                                                              | 0 (0,0)                     |
| Douleurs abdominales hautes                                | 1 (1,9)                                                             | 0 (0,0)                                                              | 0 (0,0)                     |
| Diarrhée                                                   | 1 (1,9)                                                             | 8 (2,2)                                                              | 3 (0,8)                     |
| Nausées                                                    | 1 (1,9)                                                             | 6 (1,6)                                                              | 8 (2,2)                     |
| Vomissements                                               | 1 (1,9)                                                             | 3 (0,8)                                                              | 3 (0,8)                     |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> |                                                                     |                                                                      |                             |
| Asthénie                                                   | 0 (0,0)                                                             | 1 (0,3)                                                              | 5 (1,4)                     |
| Frissons                                                   | 1 (1,9)                                                             | 0 (0,0)                                                              | 1 (0,3)                     |
| Fatigue                                                    | 1 (1,9)                                                             | 4 (1,1)                                                              | 4 (1,1)                     |
| Érythème au point d'injection                              | 0 (0,0)                                                             | 5 (1,4)                                                              | 0 (0,0)                     |

| <b>Système organique</b>                                              | <b>Adalimumab injectable<br/>40 mg<br/>40 mg q 2 sem.<br/>n = 52<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab injectable<br/>40 mg<br/>40 mg q 1 sem.<br/>n = 367<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n = 366<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Douleur au point d'injection                                          | 0 (0,0)                                                                        | 6 (1,6)                                                                         | 6 (1,6)                              |
| Prurit au point d'injection                                           | 0 (0,0)                                                                        | 5 (1,4)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Réaction au point d'injection                                         | 1 (1,9)                                                                        | 3 (0,8)                                                                         | 1 (0,3)                              |
| Œdème                                                                 | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Douleur                                                               | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Pyrexie                                                               | 1 (1,9)                                                                        | 1 (0,3)                                                                         | 1 (0,3)                              |
| <b>Infections et infestations</b>                                     |                                                                                |                                                                                 |                                      |
| Bronchite                                                             | 0 (0,0)                                                                        | 2 (0,5)                                                                         | 5 (1,4)                              |
| Cellulite                                                             | 0 (0,0)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 4 (1,1)                              |
| Gastroentérite                                                        | 1 (1,9)                                                                        | 2 (0,5)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Infection à herpès simplex                                            | 2 (3,8)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 1 (0,3)                              |
| Infection localisée                                                   | 1 (1,9)                                                                        | 1 (0,3)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Rhinopharyngite                                                       | 3 (5,8)                                                                        | 11 (3,0)                                                                        | 9 (2,5)                              |
| Pneumonie                                                             | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 3 (0,8)                              |
| Infection cutanée bactérienne                                         | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Abcès dentaire                                                        | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Infection des voies respiratoires supérieures                         | 3 (5,8)                                                                        | 7 (1,9)                                                                         | 6 (1,6)                              |
| Infection des voies urinaires                                         | 0 (0,0)                                                                        | 3 (0,8)                                                                         | 4 (1,1)                              |
| Infection vaginale                                                    | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> |                                                                                |                                                                                 |                                      |
| Arthralgie                                                            | 0 (0,0)                                                                        | 5 (1,4)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Douleurs dans les extrémités                                          | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    |                                                                                |                                                                                 |                                      |
| Étourdissements                                                       | 1 (1,9)                                                                        | 6 (1,6)                                                                         | 1 (0,3)                              |
| Dysgueusie                                                            | 1 (1,9)                                                                        | 2 (0,5)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Céphalées                                                             | 4 (7,7)                                                                        | 17 (4,6)                                                                        | 11 (3,0)                             |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>            |                                                                                |                                                                                 |                                      |
| Toux                                                                  | 0 (0,0)                                                                        | 4 (1,1)                                                                         | 2 (0,5)                              |
| Dyspnée                                                               | 1 (1,9)                                                                        | 1 (0,3)                                                                         | 1 (0,3)                              |
| Pneumopathie interstitielle                                           | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Congestion nasale                                                     | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Douleur oropharyngée                                                  | 1 (1,9)                                                                        | 1 (0,3)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| Éternuements                                                          | 1 (1,9)                                                                        | 0 (0,0)                                                                         | 0 (0,0)                              |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>                    |                                                                                |                                                                                 |                                      |

| Système organique | Adalimumab injectable<br>40 mg<br>40 mg q 2 sem.<br>n = 52<br>n (%) | Adalimumab injectable<br>40 mg<br>40 mg q 1 sem.<br>n = 367<br>n (%) | Placebo<br>n = 366<br>n (%) |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hidradénite       | 2 (3,8)                                                             | 11 (3,0)                                                             | 16 (4,4)                    |
| Prurit            | 2 (3,8)                                                             | 2 (0,5)                                                              | 1 (0,3)                     |
| Prurit généralisé | 1 (1,9)                                                             | 0 (0,0)                                                              | 0 (0,0)                     |

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

### Psoriasis

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

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

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

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

## Uvéite

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

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

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

| <b>Système organique</b>                                                      | <b>Adalimumab injectable<br/>80 mg x 1 fois, puis 40 mg<br/>s.c. q 2 sem.<br/>n = 250; n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n = 250; n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Enflure au point d'injection                                                  | 4 (1,6)                                                                                          | 0                                 |
| Malaise                                                                       | 2 (0,8)                                                                                          | 4 (1,6)                           |
| Œdème périphérique                                                            | 5 (2,0)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Enflure périphérique                                                          | 3 (1,2)                                                                                          | 0                                 |
| Pyrexie                                                                       | 4 (1,6)                                                                                          | 2 (0,8)                           |
| <b>Infections et infestations</b>                                             | 51 (20,4)                                                                                        | 29 (11,6)                         |
| Bronchite                                                                     | 4 (1,6)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Grippe                                                                        | 1 (0,4)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Rhinopharyngite                                                               | 14 (5,6)                                                                                         | 7 (2,8)                           |
| Éruption cutanée pustuleuse                                                   | 4 (1,6)                                                                                          | 0                                 |
| Infection des voies<br>respiratoires supérieures                              | 7 (2,8)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Infection des voies urinaires                                                 | 7 (2,8)                                                                                          | 5 (2,0)                           |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                                | 32 (12,8)                                                                                        | 18 (7,2)                          |
| Augmentation du taux<br>d'alanine aminotransférase                            | 8 (3,2)                                                                                          | 1 (0,4)                           |
| Augmentation du taux<br>d'aspartate aminotransférase                          | 7 (2,8)                                                                                          | 0                                 |
| Augmentation du taux de<br>créatinine sérique                                 | 3 (1,2)                                                                                          | 2 (0,8)                           |
| Augmentation de la tension<br>artérielle                                      | 4 (1,6)                                                                                          | 0                                 |
| Augmentation de la pression<br>intra-oculaire                                 | 5 (2,0)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Augmentation du poids                                                         | 5 (2,0)                                                                                          | 2 (0,8)                           |
| Augmentation du nombre de<br>globules blancs                                  | 3 (1,2)                                                                                          | 1 (0,4)                           |
| <b>Troubles du métabolisme et<br/>de la nutrition</b>                         | 12 (4,8)                                                                                         | 8 (3,2)                           |
| Diabète sucré                                                                 | 0                                                                                                | 4 (1,6)                           |
| Augmentation de l'appétit                                                     | 1 (0,4)                                                                                          | 4 (1,6)                           |
| <b>Troubles<br/>musculosquelettiques et<br/>atteintes du tissu conjonctif</b> | 39 (15,6)                                                                                        | 30 (12,0)                         |
| Arthralgie                                                                    | 14 (5,6)                                                                                         | 12 (4,8)                          |
| Dorsalgie                                                                     | 3 (1,2)                                                                                          | 1 (0,4)                           |
| Enflure des articulations                                                     | 2 (0,8)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Spasmes musculaires                                                           | 5 (2,0)                                                                                          | 2 (0,8)                           |
| Raideur musculosquelettique                                                   | 3 (1,2)                                                                                          | 2 (0,8)                           |
| Myalgie                                                                       | 4 (1,6)                                                                                          | 3 (1,2)                           |
| Douleur aux extrémités                                                        | 8 (3,2)                                                                                          | 1 (0,4)                           |
| <b>Troubles du système<br/>nerveux</b>                                        | 29 (11,6)                                                                                        | 16 (6,4)                          |
| Étourdissements                                                               | 2 (0,8)                                                                                          | 4 (1,6)                           |
| Céphalées                                                                     | 12 (4,8)                                                                                         | 12 (4,8)                          |
| Paresthésie                                                                   | 7 (2,8)                                                                                          | 1 (0,4)                           |

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

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

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

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

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

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

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

Troubles oculaires :                    conjonctivite, déficience visuelle;

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, insuffisance rénale.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

##### **Enfants**

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

**Tableau 16. Nombre et pourcentage de sujets ( $\geq 1\%$ ) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative avec placebo et à double insu de l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038)**

| Système organique<br>Terminologie MedDRA 12.1                | Avec MTX                   |                                             | Sans MTX                   |                                             | Avec et sans MTX           |                                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
|                                                              | Placebo<br>n = 37<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 38<br>n (%) | Placebo<br>n = 28<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 30<br>n (%) | Placebo<br>n = 65<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 68<br>n (%) |
| <b>Tout effet secondaire ayant au moins un lien possible</b> | 17 (45,9)                  | 22 (57,9)                                   | 9 (32,1)                   | 16 (53,3)                                   | 26 (40,0)                  | 38 (55,9)                                   |
| <b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>          | 0                          | 2 (5,3)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 3 (4,4)                                     |
| Leucopénie                                                   | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Neutropénie                                                  | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (2,9)                                     |
| <b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>                | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Otalgie                                                      | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                           | 1 (2,7)                    | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Gastroduodénite                                              | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Vomissements                                                 | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>   | 10 (27,0)                  | 15 (39,5)                                   | 6 (21,4)                   | 11 (36,7)                                   | 16 (24,6)                  | 26 (38,2)                                   |
| Réaction au point d'application                              | 1 (2,7)                    | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Fatigue                                                      | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Symptômes pseudogrippaux                                     | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Érythème au point d'injection                                | 1 (2,7)                    | 2 (5,3)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 1 (1,5)                    | 3 (4,4)                                     |
| Hématome au point d'injection                                | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Hypersensibilité au point d'injection                        | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Douleur au point d'injection                                 | 7 (18,9)                   | 7 (18,4)                                    | 3 (10,7)                   | 9 (30,0)                                    | 10 (15,4)                  | 16 (23,5)                                   |
| Prurit au point d'injection                                  | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (2,9)                                     |
| Réaction au point d'injection                                | 1 (2,7)                    | 7 (18,4)                                    | 1 (3,6)                    | 3 (10,0)                                    | 2 (3,1)                    | 10 (14,7)                                   |
| Douleur                                                      | 0                          | 1 (2,6)                                     | 2 (7,1)                    | 2 (6,7)                                     | 2 (3,1)                    | 3 (4,4)                                     |
| Pyrexie                                                      | 0                          | 2 (5,3)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 2 (2,9)                                     |
| <b>Troubles du système</b>                                   | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (2,9)                                     |

| Système organique<br>Terminologie MedDRA 12.1                    | Avec MTX                   |                                             | Sans MTX                   |                                             | Avec et sans MTX           |                                             |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                  | Placebo<br>n = 37<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 38<br>n (%) | Placebo<br>n = 28<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 30<br>n (%) | Placebo<br>n = 65<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 68<br>n (%) |
| <b>immunitaire</b>                                               |                            |                                             |                            |                                             |                            |                                             |
| Hypersensibilité                                                 | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (2,9)                                     |
| <b>Infections et infestations</b>                                | 7 (18,9)                   | 10 (26,3)                                   | 3 (10,7)                   | 6 (20,0)                                    | 10 (15,4)                  | 16 (23,5)                                   |
| Amygdalite aiguë                                                 | 1 (2,7)                    | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Bronchite                                                        | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Infection de l'oreille                                           | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (2,9)                                     |
| Folliculite                                                      | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Infection fongique                                               | 0                          | 0                                           | 1 (3,6)                    | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Infection à herpès simplex                                       | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Infection herpétique                                             | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Impétigo                                                         | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (2,9)                                     |
| Grippe                                                           | 0                          | 1 (2,6)                                     | 1 (3,6)                    | 1 (3,3)                                     | 1 (1,5)                    | 2 (2,9)                                     |
| <i>Molluscum contagiosum</i>                                     | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Herpès labial                                                    | 1 (2,7)                    | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Paronychie                                                       | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Pharyngoamygdalite                                               | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Rhinite                                                          | 0                          | 2 (5,3)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 2 (4,4)                                     |
| Sinusite                                                         | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Infection de la peau à<br>staphylocoque                          | 0                          | 0                                           | 1 (3,6)                    | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Infection des voies respiratoires<br>supérieures                 | 2 (5,4)                    | 3 (7,9)                                     | 0                          | 2 (6,7)                                     | 2 (3,1)                    | 5 (7,4)                                     |
| Infection des voies urinaires                                    | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Infection virale                                                 | 1 (2,7)                    | 3 (7,9)                                     | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 3 (4,4)                                     |
| Infection virale des voies<br>respiratoires supérieures          | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| <b>Lésion, empoisonnement et<br/>complications chirurgicales</b> | 1 (2,7)*                   | 0*                                          | 1 (3,6)*                   | 0*                                          | 2 (3,1)*                   | 0*                                          |
| Excoriation <sup>†</sup>                                         | 1 (2,7)                    | 4 (10,5)                                    | 1 (3,6)                    | 3 (10,0)                                    | 2 (3,1)                    | 7 (10,3)                                    |
| Blessure                                                         | 0                          | 0                                           | 1 (3,6)                    | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |

| Système organique<br>Terminologie MedDRA 12.1                         | Avec MTX                   |                                             | Sans MTX                   |                                             | Avec et sans MTX           |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                       | Placebo<br>n = 37<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 38<br>n (%) | Placebo<br>n = 28<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 30<br>n (%) | Placebo<br>n = 65<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 68<br>n (%) |
| Égratignure                                                           | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                        | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Augmentation du nombre de lymphocytes                                 | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Réduction du nombre de neutrophiles                                   | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                     | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Anomalie enzymatique                                                  | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> | 3 (8,1)                    | 1 (2,6)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 3 (4,6)                    | 2 (2,9)                                     |
| Arthralgie                                                            | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Douleur à l'aîne                                                      | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Arthrite juvénile                                                     | 1 (2,7)                    | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Polyarthrite rhumatoïde                                               | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| Céphalées                                                             | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 1 (1,5)                    | 1 (1,5)                                     |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                                   | 0                          | 0                                           | 2 (7,1)                    | 0                                           | 2 (3,1)                    | 0                                           |
| Dysurie                                                               | 0                          | 0                                           | 1 (3,6)                    | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| Protéinurie                                                           | 0                          | 0                                           | 1 (3,6)                    | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>            | 0                          | 2 (5,3)                                     | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 3 (4,4)                                     |
| Asthme                                                                | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Toux                                                                  | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Épistaxis                                                             | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>                 | 1 (2,7)*                   | 1 (2,6)*                                    | 0                          | 1 (3,3)*                                    | 1 (1,5)*                   | 2 (2,9)*                                    |
| Acné                                                                  | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Dermatite                                                             | 1 (2,7)                    | 0                                           | 0                          | 0                                           | 1 (1,5)                    | 0                                           |

| Système organique<br>Terminologie MedDRA 12.1 | Avec MTX                   |                                             | Sans MTX                   |                                             | Avec et sans MTX           |                                             |
|-----------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
|                                               | Placebo<br>n = 37<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 38<br>n (%) | Placebo<br>n = 28<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 30<br>n (%) | Placebo<br>n = 65<br>n (%) | Adalimumab<br>injectable<br>n = 68<br>n (%) |
| Éruption cutanée <sup>†</sup>                 | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 2 (6,7)                                     | 0                          | 3 (4,4)                                     |
| Éruption cutanée papuleuse                    | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (3,3)                                     | 0                          | 1 (1,5)                                     |
| Lésion cutanée                                | 0                          | 1 (2,6)                                     | 0                          | 0                                           | 0                          | 1 (1,5)                                     |

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

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

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

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

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

Dans cette étude, 10 % des patients recevant de l'adalimumab injectable et qui ne présentaient pas d'anticorps anti-ADN double brin au départ présentaient de tels anticorps après 48 semaines de traitement (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Immunogénicité, Enfants**).

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

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

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

#### Maladie de Crohn chez l'enfant

Le **Tableau 17** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des enfants recevant de l'adalimumab injectable dans le traitement de la maladie de Crohn (étude M06-806).

**Tableau 17. Nombre et pourcentage de sujets ( $\geq 1\%$ ) ayant présenté des effets secondaires signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude et ayant reçu une dose de médicament à double insu, q 2 sem., dans le cadre de l'étude sur la maladie de Crohn chez l'enfant (étude M06-806)**

| <b>Système organique</b>                                   | <b>Dose élevée<br/>40 mg q 2 sem.<br/>n = 52<br/>n (%)</b> | <b>Dose faible<br/>20 mg q 2 sem.<br/>n = 50<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>        | 3 (5,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Leucopénie                                                 | 2 (3,8)                                                    | 0                                                          |
| Lymphadénite                                               | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Neutropénie                                                | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Thrombocytose                                              | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Troubles oculaires</b>                                  | 1 (1,9)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Conjonctivite                                              | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Vision trouble                                             | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         | 2 (3,8)                                                    | 3 (6,0)                                                    |
| Douleurs abdominales                                       | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Maladie de Crohn                                           | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Diarrhée                                                   | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Nausées                                                    | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Pancréatite aiguë                                          | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> | 10 (19,2)                                                  | 7 (14,0)                                                   |
| Érythème au point d'injection                              | 1 (1,9)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Douleur au point d'injection                               | 2 (3,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Prurit au point d'injection                                | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Éruption cutanée au point d'injection                      | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Réaction au point d'injection                              | 4 (7,7)                                                    | 2 (4,0)                                                    |
| Enflure au point d'injection                               | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Sensation de chaleur au point d'injection                  | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Nodule                                                     | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Douleur                                                    | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Pyrexie                                                    | 2 (3,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Douleur sus-pubienne                                       | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Infections et infestations</b>                          | 6 (11,5)                                                   | 11 (22,0)                                                  |
| Amygdalite aiguë                                           | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Abcès de Bartholin                                         | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Cellulite pharyngée                                        | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Folliculite                                                | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Infection fongique                                         | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Histoplasmosse disséminée                                  | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Rhinopharyngite                                            | 1 (1,9)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Candidose buccale                                          | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Otite externe                                              | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |

| <b>Système organique</b>                                                                | <b>Dose élevée<br/>40 mg q 2 sem.<br/>n = 52<br/>n (%)</b> | <b>Dose faible<br/>20 mg q 2 sem.<br/>n = 50<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Otite moyenne                                                                           | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Coqueluche                                                                              | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Pharyngite                                                                              | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Pharyngite à streptocoque                                                               | 0                                                          | 3 (6,0)                                                    |
| Infection à staphylocoque                                                               | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Infection des voies respiratoires supérieures                                           | 0                                                          | 2 (4,0)                                                    |
| Infection des voies urinaires                                                           | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Pharyngite virale                                                                       | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Infection virale des voies respiratoires supérieures                                    | 2 (3,8)                                                    | 2 (4,0)                                                    |
| Infection mycotique vulvo-vaginale                                                      | 1 (1,9)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b>                            | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Contusion                                                                               | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                                          | 4 (7,7)                                                    | 3 (6,0)                                                    |
| Augmentation du taux d'alanine aminotransférase                                         | 1 (1,9)                                                    | 2 (4,0)                                                    |
| Présence d'anticorps antinucléaires                                                     | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase                                       | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Augmentation du taux des enzymes hépatiques                                             | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Diminution du nombre de globules blancs                                                 | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                                       | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Hypertriglycémie                                                                        | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>                   | 3 (5,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Arthralgie                                                                              | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Arthrite                                                                                | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Spasmes musculaires                                                                     | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Scoliose                                                                                | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| <b>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)</b> | 2 (3,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Papillome cutané                                                                        | 2 (3,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                                      | 2 (3,8)                                                    | 4 (8,0)                                                    |
| Céphalées                                                                               | 2 (3,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Hypoesthésie                                                                            | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Paresthésie                                                                             | 1 (1,9)                                                    | 1 (2,0)                                                    |

| <b>Système organique</b>                                   | <b>Dose élevée<br/>40 mg q 2 sem.<br/>n = 52<br/>n (%)</b> | <b>Dose faible<br/>20 mg q 2 sem.<br/>n = 50<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Syndrome des jambes sans repos                             | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> | 5 (9,6)                                                    | 2 (4,0)                                                    |
| Asthme                                                     | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Toux                                                       | 4 (7,7)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Dyspnée                                                    | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Douleur oropharyngée                                       | 3 (5,8)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Rhinorrhée                                                 | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Congestion des sinus                                       | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>         | 8 (15,4)                                                   | 2 (4,0)                                                    |
| Acné                                                       | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Alopécie                                                   | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Sécheresse cutanée                                         | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Érythème                                                   | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Ongle incarné                                              | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Leucoplasie                                                | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Réaction allergique de photosensibilité                    | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Changements pigmentaires post-inflammatoires               | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Psoriasis                                                  | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Éruption cutanée                                           | 1 (1,9)                                                    | 1 (2,0)                                                    |
| Éruption cutanée érythémateuse                             | 2 (3,8)                                                    | 0                                                          |
| Éruption cutanée papuleuse                                 | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Fissures cutanées                                          | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |
| Réaction cutanée                                           | 0                                                          | 1 (2,0)                                                    |
| Urticaire                                                  | 1 (1,9)                                                    | 0                                                          |

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Les effets secondaires graves apparus en cours de traitement ont été observés chez 21 % (11/52) des patients ayant reçu la dose élevée de médicament et chez 20 % (10/50) de ceux ayant reçu la dose faible. Les infections graves ont été observées chez 6 % (3/52) des patients ayant reçu la dose élevée et chez 2 % (1/50) de ceux ayant reçu la dose faible. Les effets secondaires graves signalés dans le groupe ayant reçu la dose élevée comprenaient l'anémie, la maladie de Crohn, l'abcès anal, la gastroentérite et l'histoplasmose disséminée. Dans le groupe ayant reçu la dose faible, ces effets comprenaient la maladie de Crohn, la pancréatite aiguë, l'abcès de Bartholin et la fracture des os du visage.

Au total, 56 % (29/52) des patients ayant reçu la dose élevée et 52 % (26/50) de ceux ayant reçu la dose faible ont présenté une infection (voir aussi **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections**). Dans l'ensemble, des effets secondaires ont été observés chez

96 % (50/52) des patients ayant reçu la dose élevée et chez 86 % (43/50) de ceux ayant reçu la dose faible.

#### Hidradénite suppurée

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'innocuité de l'adalimumab injectable chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée.

#### Uvéite chez l'enfant

Le **Tableau 18** résume les effets secondaires signalés chez au moins 1 % des enfants atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive recevant de l'adalimumab injectable en association avec le méthotrexate dans le cadre de l'étude SYCAMORE.

**Tableau 18. Nombre et pourcentage de sujets ( $\geq 1$  %) ayant présenté des effets indésirables considérés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre de l'étude SYCAMORE sur l'uvéite chez l'enfant**

| <b>Système organique</b>                                   | <b>Adalimumab injectable<br/>n=60<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n=30<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>        | 4 (6,7)                                         | 0                                 |
| Lymphadénopathie                                           | 3 (5,0)                                         | 0                                 |
| Neutropénie                                                | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles oculaires</b>                                  | 4 (6,7)                                         | 4 (13,3)                          |
| Exacerbation touchant la chambre antérieure                | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Sécheresse oculaire                                        | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Inflammation oculaire                                      | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Douleur oculaire                                           | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Uvéite                                                     | 0                                               | 3 (10,0)                          |
| Déficience visuelle                                        | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         | 10 (16,7)                                       | 2 (6,7)                           |
| Douleur abdominale                                         | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Diarrhée                                                   | 4 (6,7)                                         | 0                                 |
| Intoxication alimentaire                                   | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Nausées                                                    | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Vomissements                                               | 7 (11,7)                                        | 2 (6,7)                           |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b> | 23 (38,2)                                       | 5 (16,7)                          |
| Gêne thoracique                                            | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Fatigue                                                    | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Symptômes pseudogrippaux                                   | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Érythème au point d'injection                              | 3 (5,0)                                         | 1 (3,3)                           |
| Masse au point d'injection                                 | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Douleur au point d'injection                               | 5 (8,3)                                         | 2 (6,7)                           |
| Prurit au point d'injection                                | 3 (5,0)                                         | 0                                 |

| <b>Système organique</b>                                     | <b>Adalimumab injectable<br/>n=60<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n=30<br/>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Réaction au point d'injection                                | 6 (10,0)                                        | 0                                 |
| Enflure au point d'injection                                 | 3 (5,0)                                         | 1 (3,3)                           |
| Vésicule au point d'injection                                | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Malaise                                                      | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Pyrexie                                                      | 8 (13,3)                                        | 1 (3,3)                           |
| Enflure                                                      | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Infections et infestations</b>                            | <b>32 (53,3)</b>                                | <b>8 (26,7)</b>                   |
| Infection à <i>Candida</i>                                   | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Cellulite                                                    | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Conjonctivite virale                                         | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection de l'oreille                                       | 3 (5,0)                                         | 2 (6,7)                           |
| Infection oculaire                                           | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection à herpès simplex                                   | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Zona                                                         | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Impétigo                                                     | 3 (5,0)                                         | 1 (3,3)                           |
| Morsures ou piqûres infectées                                | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection                                                    | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection localisée                                          | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Infection des voies respiratoires inférieures                | 8 (13,3)                                        | 2 (6,7)                           |
| <i>Molluscum contagiosum</i>                                 | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Rhinopharyngite                                              | 6 (10,0)                                        | 2 (6,7)                           |
| Herpès buccal                                                | 2 (3,3)                                         | 1 (3,3)                           |
| Paronychie                                                   | 2 (3,3)                                         | 1 (3,3)                           |
| Pharyngite                                                   | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Pneumonie                                                    | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Rhinite                                                      | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Scarlatine                                                   | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection cutanée                                            | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Infection à staphylocoque                                    | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection à streptocoque                                     | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Amygdalite                                                   | 10 (16,7)                                       | 0                                 |
| Infection des voies respiratoires supérieures                | 3 (5,0)                                         | 1 (3,3)                           |
| Urétrite                                                     | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Infection des voies urinaires                                | 6 (10,0)                                        | 2 (6,7)                           |
| Varicelle                                                    | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Infection virale                                             | 8 (13,3)                                        | 1 (3,3)                           |
| <b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b> | <b>1 (1,7)</b>                                  | <b>0</b>                          |
| Contusion                                                    | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                               | <b>6 (10,0)</b>                                 | <b>1 (3,3)</b>                    |
| Augmentation du taux d'alanine aminotransférase              | 3 (5,0)                                         | 0                                 |
| Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase            | 2 (3,3)                                         | 0                                 |

| <b>Système organique</b>                                                                | <b>Adalimumab injectable<br/>n=60<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n=30<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines                                  | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Résultat anormal au test de la fonction hépatique                                       | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Réduction du nombre de neutrophiles                                                     | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Vitesse de sédimentation globulaire anormale                                            | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Résultat positif au test de dépistage des rubulavirus                                   | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                                       | 3 (5,0)                                         | 0                                 |
| Diminution de l'appétit                                                                 | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Déshydratation                                                                          | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>                   | 5 (8,3)                                         | 1 (3,3)                           |
| Arthralgie                                                                              | 3 (5,0)                                         | 1 (3,3)                           |
| Arthrite                                                                                | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Raideur articulaire                                                                     | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Douleur aux extrémités                                                                  | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)</b> | 4 (6,7)                                         | 0                                 |
| Papillome cutané                                                                        | 4 (6,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                                      | 5 (8,3)                                         | 1 (3,3)                           |
| Céphalées                                                                               | 5 (8,3)                                         | 1 (3,3)                           |
| <b>Troubles du système reproducteur et affections mammaires</b>                         | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Prurit génital                                                                          | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>                              | 12 (20,0)                                       | 2 (6,7)                           |
| Toux                                                                                    | 9 (15,0)                                        | 2 (6,7)                           |
| Inconfort nasal                                                                         | 2 (3,3)                                         | 0                                 |
| Douleur oropharyngée                                                                    | 8 (13,3)                                        | 0                                 |
| Toux productive                                                                         | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Ronflement                                                                              | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Hypertrophie amygdalienne                                                               | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>                                      | 3 (5,0)                                         | 2 (6,7)                           |
| Dermatite                                                                               | 0                                               | 1 (3,3)                           |
| Érythème                                                                                | 1 (1,7)                                         | 0                                 |
| Ongle incarné                                                                           | 1 (1,7)                                         | 0                                 |

| <b>Système organique</b> | <b>Adalimumab injectable</b><br><b>n=60</b><br><b>n (%)</b> | <b>Placebo</b><br><b>n=30</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Éruptions cutanées       | 1 (1,7)                                                     | 1 (3,3)                                       |

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

#### Colite ulcéreuse chez l'enfant

Le **Tableau 19** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants atteints de colite ulcéreuse (étude M11-290).

**Tableau 19. Nombre et pourcentage de sujets (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre de l'étude sur la colite ulcéreuse chez l'enfant (étude M11-290)**

| <b>Système organique Terminologie MedDRA 22.0</b>             | <b>Adalimumab injectable Phase d'induction</b><br><b>N = 93</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab injectable Phase d'entretien</b><br><b>N = 63</b><br><b>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tout effet indésirable ayant au moins un lien possible</b> | 12 (12,9)                                                                       | 18 (28,6)                                                                       |
| <b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>           | 0                                                                               | 1 (1,6)                                                                         |
| Anémie                                                        | 0                                                                               | 1 (1,6)                                                                         |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                    | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| Péricardite                                                   | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                            | 4 (4,3)                                                                         | 5 (7,9)                                                                         |
| Ulcère aphteux                                                | 0                                                                               | 1 (1,6)                                                                         |
| Colite ulcéreuse                                              | 1 (1,1)                                                                         | 3 (4,8)                                                                         |
| Entérite                                                      | 0                                                                               | 1 (1,6)                                                                         |
| Selles fréquentes                                             | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| Hématochézie                                                  | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| Nausées                                                       | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| Pancréatite                                                   | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| Vomissements                                                  | 1 (1,1)                                                                         | 0                                                                               |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>    | 3 (3,2)                                                                         | 6 (9,5)                                                                         |
| Fatigue                                                       | 0                                                                               | 2 (3,2)                                                                         |
| Érythème au point d'injection                                 | 0                                                                               | 1 (1,6)                                                                         |

| <b>Système organique Terminologie MedDRA 22.0</b>                     | <b>Adalimumab injectable<br/>Phase d'induction<br/>N = 93<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab injectable<br/>Phase d'entretien<br/>N = 63<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Inflammation au point d'injection                                     | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Œdème au point d'injection                                            | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Douleur au point d'injection                                          | 1 (1,1)                                                                 | 1 (1,6)                                                                 |
| Prurit au point d'injection                                           | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Urticaire au point d'injection                                        | 1 (1,1)                                                                 | 1 (1,6)                                                                 |
| Malaise                                                               | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Pyrexie                                                               | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                                       | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| Hyperbilirubinémie                                                    | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| <b>Infections et infestations</b>                                     | 1 (1,1)                                                                 | 1 (1,6)                                                                 |
| Méningite aseptique                                                   | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Infection mycotique vulvo-vaginale                                    | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                        | 1 (1,1)                                                                 | 3 (4,8)                                                                 |
| Augmentation du taux sérique de bilirubine                            | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Augmentation du taux de protéine C réactive                           | 1 (1,1)                                                                 | 1 (1,6)                                                                 |
| Augmentation du nombre d'éosinophiles                                 | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Diminution du nombre de neutrophiles                                  | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Perte de poids                                                        | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> | 1 (1,1)                                                                 | 1 (1,6)                                                                 |
| Arthralgie                                                            | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Douleur aux extrémités                                                | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    | 4 (4,3)                                                                 | 3 (4,8)                                                                 |
| Céphalées                                                             | 3 (3,2)                                                                 | 2 (3,2)                                                                 |
| Hypoesthésie                                                          | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Perte de conscience                                                   | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| Migraine                                                              | 1 (1,1)                                                                 | 0                                                                       |
| Paresthésie                                                           | 1 (1,1)                                                                 | 1 (1,6)                                                                 |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>                 | 0                                                                       | 4 (6,3)                                                                 |
| Dermatite                                                             | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Érythème                                                              | 0                                                                       | 1 (1,6)                                                                 |
| Éruption cutanée                                                      | 0                                                                       | 2 (3,2)                                                                 |

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voici les effets secondaires graves peu fréquents, observés chez moins de 1 % des participants aux études cliniques DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 sur la polyarthrite rhumatoïde, à l'étude clinique DE038 sur l'arthrite juvénile idiopathique, aux études cliniques M02-518 et M02 570 sur le rhumatisme psoriasique, aux études cliniques M03-607 et M03-606 sur la spondylarthrite ankylosante, aux études M02-404 et M02-433 sur le traitement d'entretien de la maladie de Crohn, aux études cliniques M06-826 et M06-827 sur la colite ulcéreuse chez

l'adulte, aux études cliniques M10-467, M11-313 et M11-810 sur l'hidradénite suppurée, aux études cliniques M03 656, M04-716 et M02-528 sur le psoriasis, et aux études cliniques M10-877 et M10-880 sur l'uvéite chez l'adulte, qui ont reçu de l'adalimumab injectable :

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

|                                                          |                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| urinaires :                                              |                                                                                                                |
| 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 :                      | arthrodèses                                                                                                    |
| Troubles vasculaires :                                   | collapsus circulatoire, vascularite rhumatoïde.                                                                |

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

#### **8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques et autres données quantitatives**

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

##### **Enfants**

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

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

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

Au cours de l'étude de phase III sur l'adalimumab injectable d'une durée maximale de 52 semaines menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de 2 doses d'entretien ajustées en fonction du poids corporel administrées après un traitement d'induction ajusté en fonction du poids corporel, on a observé des élévations du taux d'ALT  $\geq$  3 fois la limite supérieure de la normale chez 2,9 % des patients qui recevaient tous un traitement immunosuppresseur en concomitance au début de l'étude.

Parmi les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn, le taux d'effets secondaires hépatiques s'est élevé à 7,7 % (4/52) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et à 8,0 % (4/50) dans celui ayant reçu la dose faible.

## Adultes

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

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

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

Pour toutes les maladies pour lesquelles l'adalimumab injectable 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.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets secondaires suivants ont été signalés après la commercialisation :

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

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

† Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

\* Voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables**

\*\* Survenant chez des patients recevant un inhibiteur du TNF, dont l'adalimumab injectable

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- On a fait état de cas d'infections graves et d'états septiques, y compris de décès, liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont adalimumab injectable. 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 adalimumab injectable.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab injectable à partir de données provenant de plus de 1 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration simultanée de méthotrexate et d'adalimumab injectable a eu un effet intrinsèque sur la clairance apparente (Cl/F) de l'adalimumab injectable (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament**). Comme prévu, la clairance apparente de l'adalimumab injectable tend à augmenter avec le poids corporel et en présence d'anticorps anti-adalimumab injectable.

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 de l'adalimumab injectable chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient simultanément du méthotrexate (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**). Les données obtenues n'incitent pas à penser qu'il faille adapter la posologie relative à l'adalimumab injectable ou au MTX.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 20. Interactions médicamenteuses confirmées ou potentielles**

| Nom du médicament concomitant         | Commentaires cliniques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abatacept                             | L'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF avec de l'abatacept a été associé à un risque accru d'infections, notamment d'infections graves, comparativement à l'emploi d'inhibiteurs du TNF utilisés seuls, et n'a montré aucun bienfait clinique supplémentaire. Par conséquent, l'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF avec de l'abatacept n'est pas recommandé.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Anakinra                              | L'emploi concomitant de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) avec un autre inhibiteur du TNF a été associé à un risque accru d'infections graves et de neutropénie, sans aucun bienfait supplémentaire comparativement à l'emploi de ces médicaments utilisés seuls. Par conséquent, l'emploi concomitant de l'anakinra avec d'autres inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab injectable, peut également entraîner des toxicités semblables (voir <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF</b> ).                                                |
| Substrats du cytochrome P450 (CYP450) | Il peut y avoir inhibition de l'expression des enzymes du CYP450 par une augmentation des taux de cytokines (p. ex., TNF alpha, IL-6) dans le cours d'une inflammation chronique. Il est possible qu'une molécule ayant un effet antagoniste sur les cytokines, comme l'adalimumab injectable, influe sur l'expression des enzymes du CYP450. Par conséquent, lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement par l'adalimumab injectable chez des patients recevant des substrats du CYP450 ayant un faible indice thérapeutique, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex., warfarine) ou les concentrations du médicament (p. ex., |

| Nom du médicament concomitant | Commentaires cliniques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | cyclosporine ou théophylline) et d'ajuster au besoin la dose du médicament en question.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Méthotrexate (MTX)            | Après l'administration de l'adalimumab injectable à 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient un traitement stable par le 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 injectable chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir <b>14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE</b> ).                                                                                                                              |
| Autres                        | Les interactions entre l'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable 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.<br>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. |

Définitions : ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; MTX = méthotrexate; TNF = facteur de nécrose tumorale

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-test 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.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF alpha et l'empêche d'interagir avec les récepteurs p55 et p75 du TNF ancrés à la surface des cellules. Mis en présence du complément *in vitro*, l'adalimumab provoque également la lyse des cellules qui expriment le TNF à leur surface.

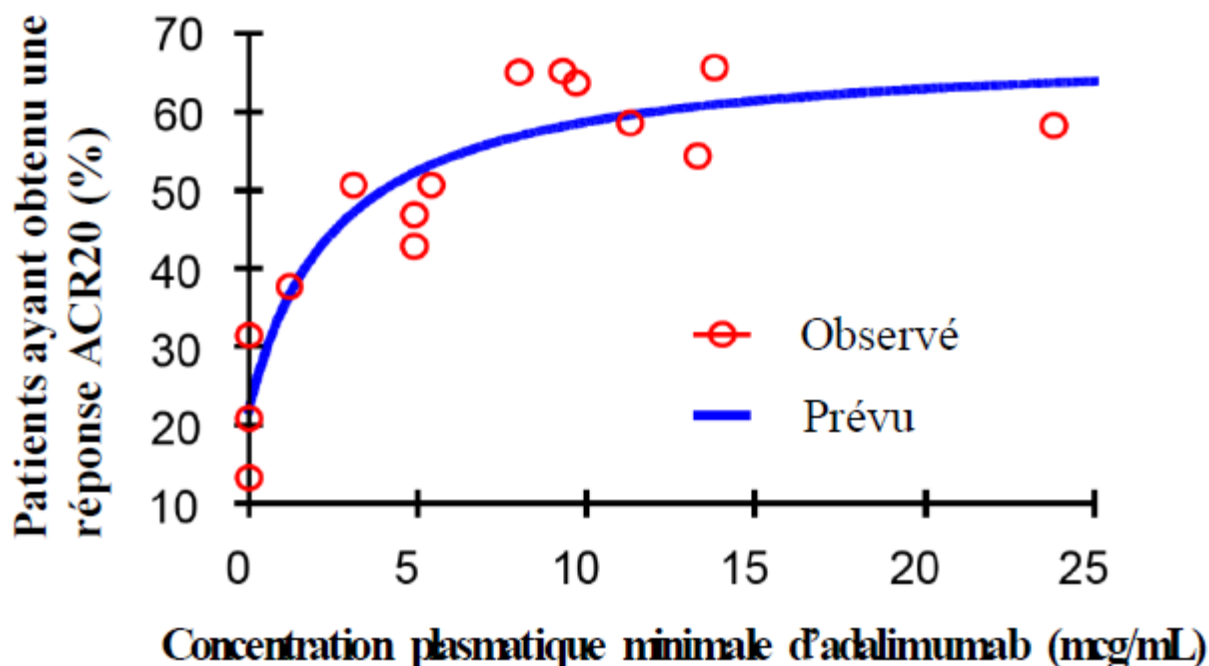
L'adalimumab ne se lie pas à la lymphotoxine (TNF bêta) et ne la désactive pas non plus. Le TNF est une cytokine naturelle qui participe aux réactions inflammatoires et immunitaires normales. On trouve des taux anormalement élevés de TNF dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante; cette élévation joue un rôle important dans le dérèglement du processus inflammatoire et la destruction des articulations caractéristiques de ces maladies. On trouve également chez les patients atteints de psoriasis en plaques des taux élevés de TNF qui contribuent à la réponse inflammatoire, à la prolifération et à la maturation réduite des kératinocytes ainsi qu'à la survenue des lésions vasculaires caractéristiques de la maladie. Le taux de TNF est également anormalement élevé dans les lésions causées par l'hidradénite suppurée.

L'adalimumab module en outre les réponses biologiques déclenchées ou régulées par le TNF, dont les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1; la concentration nécessaire pour obtenir l'inhibition à 50 % ( $CI_{50}$ ) est de 1 à  $2 \times 10^{-10}$  M).

## 10.2 Pharmacodynamie

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

La relation entre la concentration plasmatique de l'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable et l'efficacité, mesurée suivant les critères de réponse ACR 20 de l'*American College of Rheumatology*.

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

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Enfants

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

Chez des enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et (ou) qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance à un traitement classique, la concentration sérique minimale moyenne

d'adalimumab injectable  $\pm$  É.-T. mesurée à la semaine 4 a été de  $15,7 \pm 6,64$  mcg/mL après l'administration de 160 mg d'adalimumab injectable à la semaine 0 et de 80 mg d'adalimumab injectable à la semaine 2. Les concentrations minimales moyennes d'adalimumab injectable  $\pm$  É.-T. mesurées à la semaine 4 ont été de  $17,2 \pm 6,67$  mcg/mL ( $n = 45$ ) chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'infliximab et de  $14,4 \pm 6,40$  mcg/mL ( $n = 51$ ) chez ceux qui avaient déjà reçu de l'infliximab.

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

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

L'exposition au adalimumab injectable chez l'enfant atteint d'uvéite a été estimée à partir des données pharmacocinétiques obtenues chez des enfants traités pour d'autres indications ( $N = 524$ ) (psoriasis chez l'enfant [patients âgés de 5 à 18 ans,  $n = 109$ ], arthrite juvénile idiopathique [patients âgés de 2 à 17 ans,  $n = 181$ ], maladie de Crohn chez l'enfant [patients âgés de 6 à 17 ans,  $n = 189$ ] et arthrite liée à l'enthésite [patients âgés de 6 à 18 ans,  $n = 45$ ]) en utilisant des méthodes de modélisation et de simulation pharmacocinétiques. On ne dispose d'aucunes données d'exposition clinique quant à l'utilisation d'une dose de départ chez l'enfant de moins de 6 ans. Selon les données d'exposition estimées, une dose de départ administrée sans méthotrexate pourrait entraîner une augmentation initiale de l'exposition générale.

Après l'administration sous-cutanée d'une dose, calculée en fonction du poids, de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les 2 semaines à des enfants atteints de colite ulcéreuse, la concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre a été de  $5,01 \pm 3,28$  mcg/mL à la semaine 52. Chez les patients ayant reçu 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les semaines, la concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre ( $\pm$  É.-T.) a été de  $15,7 \pm 5,60$  mcg/mL à la semaine 52.

## Adultes

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab injectable administré en dose unique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a été établi grâce à plusieurs études

comportant l'injection intraveineuse de doses allant de 0,25 à 10,0 mg/kg. Le volume de distribution (Vd) variait entre 4,7 et 6,0 L. La clairance générale de l'adalimumab injectable 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 injectable administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab injectable administré respectivement sans méthotrexate et avec du méthotrexate 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 injectable 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 injectable chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance apparente de l'adalimumab injectable tend à augmenter en présence d'anticorps anti-adalimumab injectable.

Chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, la concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab injectable à l'état d'équilibre était de 8,5 à 12 mcg/mL chez ceux qui prenaient également du MTX 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'adalimumab injectable à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab injectable à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

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

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

Chez des patients atteints d'hydradénite suppurée, l'administration d'une dose de 160 mg d'adalimumab injectable à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab injectable à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale d'adalimumab injectable

d'approximativement 7 à 8 mcg/mL aux semaines 2 et 4. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre s'est établie entre environ 8 et 10 mcg/mL de la semaine 12 à la semaine 36 pendant le traitement par l'adalimumab injectable administré à raison de 40 mg toutes les semaines.

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

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

**Absorption :** Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg d'adalimumab injectable chez le sujet adulte sain, la concentration plasmatique maximale ( $C_{\max}$ ) et le délai d'obtention de la  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) s'établissent respectivement à  $4,7 \pm 1,6$  mcg/mL et  $131 \pm 56$  h. La biodisponibilité absolue de l'adalimumab injectable 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 injectable administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

**Distribution :** Chez 5 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les valeurs des concentrations d'adalimumab injectable 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 injectable. Cependant, comme l'adalimumab injectable 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.

**Élimination :** Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'excrétion de l'adalimumab injectable. Cependant, comme l'adalimumab injectable 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 :** L'adalimumab injectable n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

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

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

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

L'adalimumab injectable n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de colite ulcéreuse.

**Personnes âgées :** D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab injectable chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance de l'adalimumab injectable 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 injectable 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 injectable.

**Origine ethnique :** On ne s'attend pas à ce que la clairance des immunoglobulines diffère suivant l'appartenance origine ethnique 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 injectable en présence d'insuffisance hépatique.

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

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

N'utilisez pas le produit après la date de péremption. Hulio doit être réfrigéré entre 2 °C et 8 °C. **NE CONGELEZ PAS.** N'utilisez pas le produit s'il a été congelé, même une fois dégelé.

Conservez dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration pour protéger le produit de la lumière.

Au besoin, par exemple, lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver Hulio à la température ambiante [température maximale de 25 °C (77 °F)] pendant une seule période ne dépassant pas 56 jours pour 20 mg dans 0,4 mL de solution stérile et jusqu'à 56 jours pour 40 mg dans 0,8 mL de solution stérile, à l'abri de la lumière. Vous devez jeter Hulio s'il n'est pas utilisé à l'intérieur de cette période. Il est recommandé de prendre note de la date à laquelle vous avez sorti Hulio du réfrigérateur dans les espaces pourvus à cet effet sur la boîte et le plateau de dose.

Ne conservez pas Hulo dans des conditions de froid ou de chaleur extrême.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut jeter tout produit inutilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

Les aiguilles et les seringues souillées (y compris le stylo) doivent être jetées dans un contenant non perforable. Les patients et leurs aidants doivent être renseignés sur la technique de manipulation du produit ainsi que sur la marche à suivre pour se débarrasser des seringues et des aiguilles usagées, et être mis en garde contre les risques associés à une réutilisation de ces éléments.

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.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

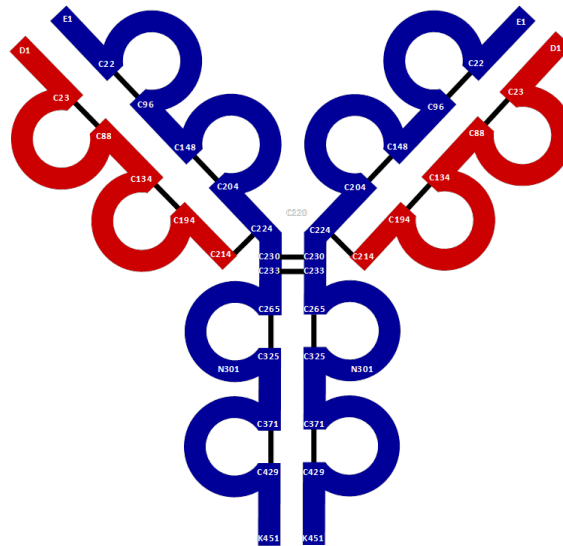
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : adalimumab injectable

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 : L'adalimumab injectable est constitué de 1330 acides aminés et a une masse moléculaire apparente de 148 kilodaltons (kDa), établie par analyse ESI-TOF/MS.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'adalimumab est un anticorps d'immunoglobuline humaine G de la sous-classe 1 (IgG1) composé de deux molécules à chaînes lourdes et deux molécules à chaînes légères. Le poids moléculaire total apparent est de 148 kilodaltons (kDa), tel que déterminé par l'analyse ESI-TOF/MS.

Hulio est offert sous forme de solution stérile sans agent de conservation pour administration sous-cutanée. La solution d'adalimumab est de limpide à légèrement opalescente et d'incolore à jaune-brunâtre pâle avec un pH de 5,2.

Chaque Hulio stylo et seringue préremplie consiste en une solution à 50 mg/mL d'adalimumab injectable, avec de l'acide chlorhydrique dilué, de la

méthionine, du glutamate monosodique, du polysorbate 80, du sorbitol et de l'eau pour injection (distillée).

### Caractéristiques du produit

Hulio (adalimumab injectable) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 ayant une affinité spécifique pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain. L'adalimumab injectable est un anticorps dont les chaînes légères et lourdes sont constituées de régions variables humanisées et de régions constantes IgG1:kappa humaines. L'adalimumab injectable 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.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Caractéristiques démographiques et méthodologie des études comparatives

Les études cliniques menées pour étayer la similitude entre Hulio et le médicament biologique de référence comprennent :

- Une étude clinique pharmacocinétique comparative de phase 1 (FKB327-001) auprès de sujets sains
- Tableau Deux études de Phase 3 (FKB327-002 et FKB327-003) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement concomitant par le méthotrexate (MTX).

Un aperçu de la méthodologie des études et des caractéristiques démographiques des patients admis dans chacune des études cliniques est présenté dans le **Tableau 21**.

**Tableau 21. Résumé de la méthodologie des études et des caractéristiques démographiques des patients**

| Numéro de l'étude | Méthodologie de l'étude                                                                                                                                                                              | Posologie, voie d'administration et durée                                                                                                                                   | Sujets à l'étude (n)                                           | Âge moyen (ans; plage)                                                               | Sexe N (%)                                                                                  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| FKB327-001        | Une étude de phase 1, à répartition aléatoire, à dose unique et à double insu pour comparer les caractéristiques pharmacocinétiques et l'innocuité d'Hulio à celles d'Humira® auprès de sujets sains | Doses uniques, 40 mg (0,8 mL) SC<br>Hulio à partir d'une fiole, Humira® EU et UE extraite d'une seringue préremplie à une seringue jetable<br>Suivi d'une durée de 64 jours | Hulio (n=60)<br><br>Humira®-UE (n=60)<br><br>Humira®-EU (n=60) | Hulio 31; (19, 64)<br><br>Humira®-UE 35,2; (18, 64)<br><br>Humira®-EU 32,3; (19, 62) | Hulio H=58 (96,7)<br>F=2 (3,3)<br><br>Humira®-UE H=55 (91,7)<br>F=5 (8,3)<br><br>Humira®-EU |

| Numéro de l'étude | Méthodologie de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Posologie, voie d'administration et durée                                                                                                                           | Sujets à l'étude (n)                    | Âge moyen (ans; plage)                              | Sexe N (%)                                                                              |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                     |                                         |                                                     | H=57 (95,0)<br>F=3 (5,0)                                                                |
| FKB327-002        | Une étude de phase 3, à répartition aléatoire, en insu, contrôlé par médicament actif pour comparer l'efficacité et l'innocuité d'Hulio avec le comparateur Humira® auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par le méthotrexate (ARABESC) | Doses multiples, 40 mg SC aux 2 semaines de la semaine 0 à la semaine 22<br>Administré à partir d'une fiole pour Hulio et d'une seringue préremplie pour Humira®-EU | Hulio (n=367)<br><br>Humira®-EU (n=363) | Hulio 53,0 (18, 85)<br><br>Humira®-EU 53,6 (21, 93) | Hulio H=85 (23,2 %)<br>F=281 (76,8 %)<br><br>Humira®-EU H=78 (21,5 %)<br>F=284 (78,5 %) |

| Numéro de l'étude | Méthodologie de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Posologie, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Sujets à l'étude (n)                                                                                        | Âge moyen (ans; plage)                                             | Sexe N (%)                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FKB327-003        | Une étude de prolongation ouverte de phase 3 pour les patients qui ont terminé ARABESC, pour comparer l'efficacité à long terme, l'innocuité, l'immunogénicité et la pharmacocinétique d'Hulio et d'Humira® auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate concomitant (ARABESC-OLE) | <p><u>Période I</u><br/>Doses multiples, 40 mg SC aux 2 semaines de la semaine 0 à la semaine 28<br/>Tous deux administrés au moyen de seringues préremplies</p> <p><u>Période II</u><br/>Doses multiples, 40 mg SC aux 2 semaines de la semaine 30 à la semaine 76<br/>Administrés au moyen de seringues préremplies (n=65; patients aux États-Unis seulement) ou d'autoinjecteurs (n=507)</p> | <p><u>Période I</u><br/>Hulio (n=324)<br/>Humira®-EU (n=321)</p> <p><u>Période II</u><br/>Hulio (n=572)</p> | <p>Hulio<br/>52,5 (18, 85)</p> <p>Humira®-EU<br/>53,4 (21, 93)</p> | <p>Hulio<br/>H=79 (24,4 %)<br/>F=245 (75,6 %)</p> <p>Humira®-EU<br/>H=65 (20,2 %)<br/>F=256 (79,8 %)</p> |

EU=États-Unis; F=femmes; H=hommes; OLE=(*Open-Label Extension*) étude de prolongation ouverte; SC=sous-cutanée; UE= Union européenne.

L'étude FKB327-001 était une étude à répartition aléatoire et à dose unique, menée à l'insu et en groupes parallèles, comportant trois groupes pour comparer l'innocuité et la pharmacocinétique d'Hulio, d'Humira®-EU et d'Humira®-UE auprès de sujets sains.

L'étude a évalué 180 sujets sains (60 dans chaque groupe). On a administré une dose unique par injection sous-cutanée de 40 mg d'Hulio, d'Humira®-EU ou d'Humira®-UE aux sujets à jeun, après quoi on les a observés pendant 64 jours au cours desquels on a effectué des mesures relatives à la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le **Tableau 22**.

L'étude FKB327-002 était une étude clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, en groupes parallèles et en double insu chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave malgré un traitement par le MTX.

En tout, 730 patients adultes (18-93 ans) atteints d'une maladie évolutive modérée à grave malgré un traitement par le MTX ont été admis et répartis dans un ratio de 1:1 pour recevoir soit

Hulio à 40 mg ou Humira®-EU à 40 mg aux 2 semaines par injection sous-cutanée jusqu'à la semaine 24.

Le principal objectif était de démontrer la comparabilité du taux de réponse ACR20 à la semaine 24 entre Hulio et Humira®-EU avec une marge d'équivalence de -12 % à +15 % sur la différence des taux de réponse.

L'étude FKB327-003 comptait des patients ayant complété l'étude FKB327-002 et qui rencontraient les critères d'admissibilité limitée. Cette étude de prolongation multicentrique, en mode ouverte a été menée en 2 parties :

La période I était une comparaison, à répartition aléatoire en deux groupes, d'Hulio et d'Humira®-EU, tous deux par seringue préremplie de 40 mg aux 2 semaines, de la semaine 0 à la semaine 28 (dernière dose dans la période I). Les patients étaient randomisés dans un rapport de 2:1 pour soit poursuivre le même traitement ou passer à l'autre traitement que celui reçu au cours de l'étude FKB327-002.

La période II consistait en une étude de prolongation d'un seul groupe, dans lequel tous les patients ont reçu 40 mg d'Hulio SC aux 2 semaines, (les patients hors des États-Unis utilisaient un autoinjecteur et ceux aux États-Unis, une seringue préremplie), de la semaine 30 à la semaine 76, et puis une période de suivi de 4 semaines.

Le principal objectif était de comparer l'innocuité du traitement à long terme par Hulio et par Humira® chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

## **14.2 Résultats des études comparatives**

### **14.2.1 Études de biodisponibilité comparatives**

#### **14.2.1.1 Pharmacocinétique**

##### ***Étude pharmacocinétique comparative FKB327-001***

Les critères de comparabilité ont été rencontrés pour les paramètres pharmacocinétiques de  $C_{\max}$  et d' $ASC_{0-t}$  car l'estimation ponctuelle pour les rapports des moyennes géométriques pour la  $C_{\max}$  d'Hulio et d'Humira®-EU et les IC à 90 % CI pour l' $ASC_{0-t}$  étaient dans les limites des marges d'acceptation de 80,0 % à 125,0 % (voir **Tableau 22**).

**Tableau 22. Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour l'adalimumab injectable dans le sérum (moyenne géométrique [CV]; ANOVA; Étude FKB327-001)**

|                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| <p style="text-align: center;"><b>Adalimumab injectable</b><br/> <b>(1 x 40 mg)</b><br/> <b>À partir de données mesurées</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Moyenne géométrique</b><br/> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b></p> |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|

| Paramètre                                    | À l'étude <sup>1</sup>    | Référence <sup>2</sup>    | Rapport des moyennes géographiques % | Intervalle de confiance à 90 % |
|----------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| ASC <sub>0-t</sub><br>(h*ng/mL)              | 2130000<br>2240000 (30,1) | 2130000<br>2290000 (35,6) | 100,1                                | 89,9 – 111,5                   |
| ASC <sub>0-∞</sub> <sup>3</sup><br>(h*ng/mL) | 2350000<br>2490000 (33,2) | 2410000<br>2630000 (39,9) | 97,6                                 | 86,7 – 109,9                   |
| C <sub>MAX</sub><br>(ng/mL)                  | 3310<br>3480 (29,3)       | 3100<br>3260 (30,0)       | 106,7                                | 96,7 – 117,8                   |
| T <sub>MAX</sub> <sup>4</sup><br>(h)         | 144 (36,0-364,0)          | 144 (48,0-504,0)          |                                      |                                |
| T <sub>½</sub> <sup>5</sup><br>(h)           | 324 (47,4)                | 366 (49,3)                |                                      |                                |

<sup>1</sup> Hulio (N=60)

<sup>2</sup> Humira®-EU (N=60)

<sup>3</sup> N=58 pour Hulio et N=59 pour Humira®-EU.

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que médian (plage).

<sup>5</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %). N=58 pour HULIO et N=59 pour Humira®-EU.

## 14.2.2 Innocuité et efficacité comparatives

### 14.2.2.1 Efficacité

#### Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

#### Résultats d'étude (FKB327-002)

Les analyses du principal paramètre, ACR20, a démontré que les IC à 90 % des différences entre Hulio et Humira®-US étaient à l'intérieur des marges d'équivalence prédéfinies (-12 % à +15 %) (Tableau 23).

**Tableau 23. Analyse du taux de réponse ACR20 à la semaine 24 de l'étude FKB327-002**

| Traitement         | n/N <sup>a</sup> | (%) <sup>b</sup> | Différence estimée de proportions | IC à 90 % <sup>c</sup> |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Hulio (N=363)      | 263/363          | (72,5)           | -1,8                              | -7,3, 3,6              |
| Humira®-EU (N=358) | 266/358          | (74,3)           |                                   |                        |

ACR20 = American College of Rheumatology 20% de critères de réponse; IC = intervalle de confiance; N = nombre total de patients avec observation; n = nombre de répondeurs.

<sup>a</sup> Les réponses pour l'ACR à la semaine 24 et les réponses des patients qui ont abandonné le traitement avant la semaine 24 ont été imputés dans « imputation des non répondants ».

<sup>b</sup> Les pourcentages selon le nombre de patients avec un résultat ACR20 évaluable à la semaine 24, après imputation.

<sup>c</sup> Les IC ont été calculés à l'aide d'une approximation normale, sans correction pour la continuité.

#### 14.2.2.2 Innocuité

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

### 14.4 Immunogénicité

#### Immunogénicité (sujets sains)

L'étude FKB327-001 a évalué la réponse relative des anticorps anti-médicament (AAM) émergeant en cours de traitement par Hulio vs Humira®-EU et Humira®-UE en utilisant une population immunocompétente (des sujets adultes sains des deux sexes, n=60 pour groupe de traitement).

L'incidence des sujets ayant reçu une injection d'ADA après administration d'adalimumab et d'anticorps post-neutralisants (nAb) contre une injection d'adalimumab chez les sujets avec un résultat d'ADA positif au fil du temps était comparable dans les groupes de traitement jusqu'à 65 jours après l'injection.

#### Immunogénicité (Polyarthrite rhumatoïde - PR)

Les résultats des épreuves sur les anticorps anti-médicament et les anticorps neutralisants sont résumés par séquence de traitement dans les études FKB327-002 et FKB327-003 dans le **Tableau 24** et le **Tableau 25**.

**Tableau 24. Résumé des réponses d'anticorps anti-médicament (AAM)/anticorps neutralisants (nAb) par groupe de traitement dans l'étude FKB327-002**

| Catégorie                 | Semaine de traitement |            |             |             |             |
|---------------------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
|                           | Pré-dose              | 2          | 4           | 12          | 24          |
| <b>Hulio (n=366)</b>      |                       |            |             |             |             |
| Nombre de sujets          | 365                   | 362        | 357         | 345         | 339         |
| Nombre (%) AAM-positif*   | 16 (4,4%)             | 42 (11,5%) | 141 (38,5%) | 202 (55,2%) | 212 (57,9%) |
| Nombre (%) nAb-positif*   | 10 (2,7%)             | 35 (9,6%)  | 132 (36,1%) | 199 (54,4%) | 209 (57,1%) |
| <b>Humira®-EU (n=362)</b> |                       |            |             |             |             |
| Nombre de sujets          | 361                   | 353        | 347         | 333         | 337         |
| Nombre (%) AAM-positif    | 20 (5,5%)             | 46 (12,7%) | 129 (35,6%) | 183 (50,6%) | 201 (55,5%) |
| Nombre (%) nAb-positif    | 16 (4,4%)             | 36 (9,9%)  | 118 (32,6%) | 180 (49,7%) | 200 (55,2%) |

Si les données du dernier échantillonnage (Jour 169) sont manquants, le résultat de l'échantillonnage précédent peut être reporté prospectivement.

\* Le dénominateur est le nombre de patients de l'ensemble des analyses sur l'innocuité dans chaque groupe de traitement. L'incidence de l'ADA / nAb est à chaque instant séparément.

**Tableau 25. Activité AAM / nAb de l'étude FKB327-003 par séquence de traitement**

| Catégorie            | Semaine de traitement |
|----------------------|-----------------------|
|                      | Semaine 80            |
| <b>F-F-F (N=216)</b> |                       |
| N° de sujets         | 173                   |
| N° (%) ADA positif*  | 91 (52,6)             |
| N° (%) nAb positif*  | 91 (52,6)             |
| <b>F-H-F (N=108)</b> |                       |
| N° de sujets         | 87                    |
| N° (%) ADA positif*  | 48 (55,2)             |
| N° (%) nAb positif*  | 48 (55,2)             |
| <b>H-F-F (N=108)</b> |                       |
| N° de sujets         | 80                    |
| N° (%) ADA positif*  | 37 (46,3)             |
| N° (%) nAb positif*  | 37 (46,3)             |
| <b>H-H-F (N=212)</b> |                       |
| N° de sujets         | 170                   |
| N° (%) ADA positif*  | 72 (42,4)             |
| N° (%) nAb positif*  | 71 (41,8)             |

F=FKB327; H=Humira®

F-F-F, F-H-F, H-F-F and H-H-F fait référence à la séquence de traitement dans l'étude FKB327-002 suivie des périodes 1 et 2 de l'étude d'extension en ouvert FKB327-003

\*Un dénominateur est le nombre de patients de l'ensemble d'analyse de l'innocuité dans chaque séquence de traitement

## 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

### Adultes

#### Polyarthrite rhumatoïde

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

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab injectable 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. L'adalimumab injectable a été administré par voie sous-cutanée en association avec le méthotrexate (de 12,5 à 25 mg, études DE009, DE019 et DE013) ou en monothérapie (études DE011 et DE013), ou encore en association avec d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) (étude DE031).

Le **Tableau 26** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive.

**Tableau 26. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité 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) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| DE009 (PR I)                       | Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire   | Adalimumab injectable, 20, 40 ou 80 mg q 2 sem.                    | 200                  | 54,8 ± 11,9       | 75,5               |
|                                    |                                                                                         | Placebo<br>Sous-cutanée<br>24 semaines                             | 60                   | 55,2 ± 10,9       | 83,3               |
| DE011 (PR II)                      | Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire   | Adalimumab injectable, 20 ou 40 mg q 1 sem. ou q 2 sem.            | 434                  | 53,0 ± 12,3       | 77,4               |
|                                    |                                                                                         | Placebo<br>Sous-cutanée<br>26 semaines                             | 110                  | 53,5 ± 13,2       | 77,3               |
| DE019 (PR III)                     | Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire   | Adalimumab injectable, 20 mg q 1 sem. ou 40 mg q 2 sem.            | 419                  | 56,2 ± 12,1       | 75,9               |
|                                    |                                                                                         | Placebo<br>Sous-cutanée<br>52 semaines                             | 200                  | 55,6 ± 12,0       | 73,0               |
|                                    | Phase de prolongation ouverte                                                           | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem. pendant un maximum de 10 ans | 457                  | 55,7 ± 12,02      | 74,7               |
| DE031 (PR IV)                      | Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire   | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.                              | 315                  | 55,2 ± 12,7       | 80,0               |
|                                    |                                                                                         | Placebo<br>Sous-cutanée<br>24 semaines                             | 315                  | 55,7 ± 12,4       | 79,7               |
| DE009, DE011, DE019, DE031 réunies | Comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire | Adalimumab injectable                                              | 1368                 | 54,7 ± 12,3       | 77,3               |
|                                    |                                                                                         | Placebo                                                            | 685                  | 55,3 ± 12,3       | 77,7               |
| DE013 (PR V)                       | Comparative avec traitement de référence, multicentrique, à double insu et avec         | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.                              | 274                  | 2,1 ± 13,5        | 77,4               |
|                                    |                                                                                         | Adalimumab injectable 40 mg q 2                                    | 268                  | 51,9 ± 14,0       | 72,0               |

| N° de l'étude | Organisation de l'étude        | Dose, voie d'administration et durée                                         | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|---------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
|               | groupe parallèle, de phase III | sem. + MTX q 1 sem.<br>MTX q 1 sem.<br>Sous-cutanée et orale<br>104 semaines | 257                  | 52,0 ± 13,1       | 73,9               |

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

L'âge moyen des participants aux 4 études variait entre 53,0 ans (groupe adalimumab injectable, étude DE011) et 56,2 ans (groupe adalimumab injectable, étude DE019). L'âge moyen des participants à l'étude DE013 variait entre 51,9 ans (groupe adalimumab injectable + méthotrexate) et 52,0 ans (groupe méthotrexate). Le poids moyen allait de 68,5 kg (groupe adalimumab injectable, étude DE011) à 80,3 kg (groupe placebo, étude DE019). Le poids moyen des participants à l'étude DE013 variait entre 74,4 kg (groupe adalimumab injectable) et 76,8 kg (groupe adalimumab injectable + méthotrexate). Comme les caractéristiques démographiques de la maladie permettaient de le prévoir, les participants étaient surtout de sexe féminin, le pourcentage de participantes se situant entre 73,0 % (groupe placebo, étude DE019) et 83,3 % (groupe placebo, étude DE009). De même, le pourcentage de participantes à l'étude DE013 se situait entre 72,0 % (groupe adalimumab injectable + méthotrexate) et 77,4 % (groupe adalimumab injectable). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 75,0 % (groupe placebo, étude DE009) et 99,1 % (groupe placebo, étude DE011). Le pourcentage de Blancs dans l'étude DE013 variait entre 93,3 % (groupe adalimumab injectable + méthotrexate) et 94,2 % (groupe méthotrexate). Le fort pourcentage de participants de race blanche à l'étude DE011 correspond bien à la population des régions où cette étude a été menée (Europe, Canada et Australie). Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des participants étaient bien représentatives des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées.

### **Description des études cliniques**

Dans l'ensemble, on a évalué l'emploi de l'adalimumab injectable chez plus de 3 000 participants aux études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont reçu le traitement pendant un maximum de 10 ans. L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab injectable ont été évaluées dans le cadre de 5 études comparatives bien conçues, à double insu et à répartition aléatoire.

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

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

L'étude DE019 a porté sur 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le méthotrexate. Les patients ont reçu un placebo 1 fois par semaine, 40 mg d'adalimumab injectable toutes les 2 semaines en alternance avec un placebo ou encore 20 mg d'adalimumab injectable 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'adalimumab injectable toutes les 2 semaines pour un maximum de 10 ans. Au total, 202 patients ont participé à cette étude pendant 10 ans. L'efficacité démontrée au bout de 5 ans (atténuation des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, amélioration des capacités physiques fonctionnelles, inhibition des lésions articulaires structurelles et taux de réponse clinique dont la rémission) s'est maintenue pendant 10 ans avec la poursuite du traitement par l'adalimumab injectable chez ces patients. Pour connaître les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez ces patients, voir (**14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Adultes, Polyarthrite rhumatoïde, Résultats des études, Réponse clinique, Études DE009, DE011 et DE019; Évaluation radiographique de la réponse; et Réponses relatives à la qualité de la vie et aux capacités physiques fonctionnelles**). Pour en savoir plus sur l'innocuité chez ces patients, voir (**8 EFFETS SECONDAIRES, 8.1 Aperçu des effets indésirables**).

L'étude DE031 portait sur l'innocuité du traitement chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient jamais reçu d'ARMM ou qu'on a laissé poursuivre le traitement antirhumatismal en cours à condition qu'il ait été stable depuis au moins 28 jours. Suivant une répartition aléatoire, les sujets ont reçu 40 mg d'adalimumab injectable ou un placebo toutes les 2 semaines pendant 24 semaines.

L'étude DE013 a porté sur 799 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce modérément à fortement évolutive et âgés de 18 ans ou plus et qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate. Elle a servi à comparer l'efficacité de l'adalimumab injectable en association avec le méthotrexate à celle du méthotrexate 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 l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du méthotrexate, soit l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en monothérapie ou encore du méthotrexate seul toutes les semaines, pendant 104 semaines.

## **Résultats des études**

### ***Réponse clinique***

#### **Études DE009, DE011 et DE019**

Le pourcentage de patients traités par l'adalimumab injectable chez qui on a observé une réponse ACR 20, 50 ou 70 était uniforme durant les 3 études. Les résultats de ces 3 études sont résumés au **Tableau 27**.

**Tableau 27. Réponses ACR dans le cadre des études comparatives avec placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)**

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

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

\*\*  $p < 0,01$  pour l'adalimumab injectable, comparativement au placebo

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

Les résultats relatifs à chacun des critères de réponse ACR considérés pendant les études DE011 et DE019 figurent au **Tableau 28**. Les taux de réponse ACR et l'amélioration au niveau de tous les critères de réponse ACR ont été maintenus jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine. Au cours de la période de 2 ans de l'étude DE019, 24 % des patients traités par l'adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable dans le cadre du volet de prolongation ouverte de l'étude DE019.

**Tableau 28. Résultats relatifs aux critères de réponse ACR considérés durant les études DE011 et DE019**

| Critère d'évaluation (médiane)                                                | Étude DE011        |                            |                                                    |                            | Étude DE019              |                            |                            |                                                          |                            |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                               | Placebo<br>n = 110 |                            | Adalimumab injectable<br>40 mg q 2 sem.<br>n = 103 |                            | Placebo + MTX<br>n = 200 |                            |                            | Adalimumab injectable<br>40 mg q 2 sem. + MTX<br>n = 207 |                            |                            |
|                                                                               | Début              | 26 <sup>e</sup><br>semaine | Début                                              | 26 <sup>e</sup><br>semaine | Début                    | 24 <sup>e</sup><br>semaine | 52 <sup>e</sup><br>semaine | Début                                                    | 24 <sup>e</sup><br>semaine | 52 <sup>e</sup><br>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 <sup>†</sup> | 7                  | 6,1                        | 6,6                                                | 3,7*                       | 6,3                      | 3,5                        | 3,8                        | 6,5                                                      | 2,0*                       | 1,6*                       |
| Évaluation globale de l'évolutivité de la maladie par le patient <sup>†</sup> | 7,5                | 6,3                        | 7,5                                                | 4,5*                       | 5,4                      | 3,9                        | 4,3                        | 5,2                                                      | 2,0*                       | 1,8*                       |
| Douleur <sup>†</sup>                                                          | 7,3                | 6,1                        | 7,3                                                | 4,1*                       | 6                        | 3,8                        | 4,6                        | 5,8                                                      | 2,1*                       | 1,9*                       |
| Indice d'invalidité (HAQ) <sup>‡</sup>                                        | 2                  | 1,9                        | 1,9                                                | 1,5*                       | 1,5                      | 1,25                       | 1,25                       | 1,5                                                      | 0,75*                      | 0,75*                      |
| Taux de CRP (mg/dL)                                                           | 3,9                | 4,3                        | 4,6                                                | 1,8*                       | 1                        | 0,9                        | 0,9                        | 1                                                        | 0,40*                      | 0,40*                      |

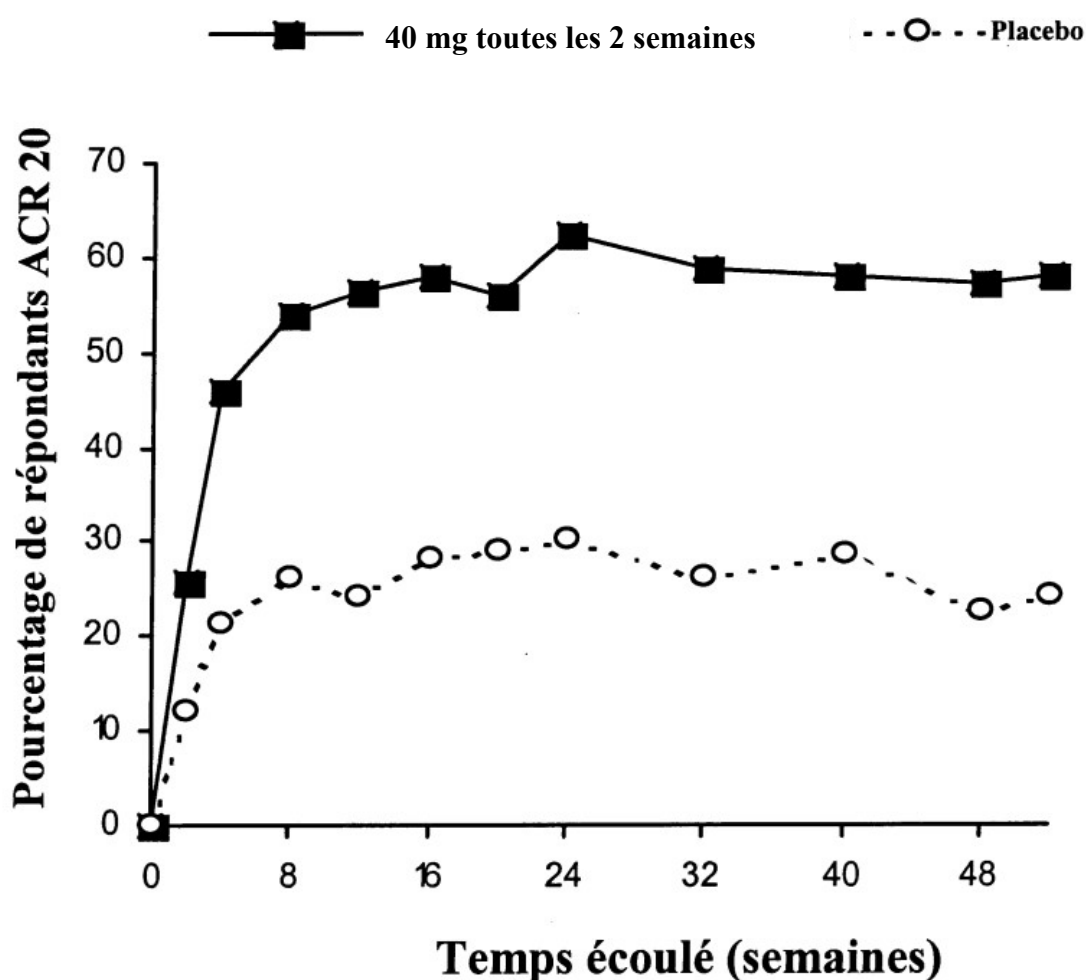
† Échelle visuelle analogique; 0 = la moins évolutive, 10 = la plus évolutive

‡ 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 l'adalimumab injectable, comparativement au placebo, fondée sur la variation moyenne des valeurs de départ

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

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



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

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

pendant 10 ans. Parmi ceux-ci, 64 patients (79,0 %) ont obtenu une réponse ACR 20; 56 patients (69,1 %), une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %), une réponse ACR 70.

### Étude DE031

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

Pendant les 4 études, les patients traités (groupe adalimumab injectable) ont satisfait aux critères de réponse ACR 20, 50 et 70 plus rapidement et plus souvent que les témoins (groupe placebo). Durant l'étude DE009, on a observé une différence statistiquement significative entre les patients traités par l'adalimumab injectable et témoins (26,0 et 5,0 % respectivement) quant à l'obtention de la réponse ACR 20 dès la 1<sup>re</sup> semaine (1<sup>re</sup> évaluation prévue). De même, pendant les études DE011, DE019 et DE031, une différence statistiquement significative quant à la réponse ACR 20 a été relevée à la 2<sup>e</sup> semaine (1<sup>re</sup> évaluation prévue) entre patients traités par l'adalimumab injectable (36,4, 29,1 et 33,7 %, respectivement) et témoins (7,3, 13,0 et 8,6 %, respectivement). De même, les délais d'obtention des réponses ACR 50 et 70 se comparaient chez les participants aux 4 études.

### Étude DE013

Dans l'étude DE013 menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de MTX, le traitement d'association adalimumab injectable et méthotrexate a permis d'obtenir des réponses ACR plus rapidement et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate en monothérapie à la 52<sup>e</sup> semaine, et les réponses se sont maintenues jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine. Les réponses cliniques dans l'étude DE013 sont présentées au **Tableau 29**.

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

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

**Tableau 29. Réponses cliniques obtenues durant l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)**

| Réponse |                          | MTX <sup>a</sup><br>n = 257<br>(%) | Adalimumab<br>injectable <sup>b</sup><br>n = 274<br>(%) | Adalimumab<br>injectable + MTX<br>n = 268<br>(%) |
|---------|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| ACR 20  | 52 <sup>e</sup> semaine  | 62,6                               | 54,4                                                    | 72,8                                             |
|         | 104 <sup>e</sup> semaine | 56,0                               | 49,3                                                    | 69,4                                             |
| ACR 50  | 52 <sup>e</sup> semaine  | 45,9                               | 41,2                                                    | 61,6                                             |
|         | 104 <sup>e</sup> semaine | 42,8                               | 36,9                                                    | 59,0                                             |
| ACR 70  | 52 <sup>e</sup> semaine  | 27,2                               | 25,9                                                    | 45,5                                             |

|                                          |                          |      |      |      |
|------------------------------------------|--------------------------|------|------|------|
|                                          | 104 <sup>e</sup> semaine | 28,4 | 28,1 | 46,6 |
| Réponse clinique importante <sup>c</sup> |                          | 27,2 | 24,5 | 48,5 |
|                                          |                          |      |      |      |
|                                          |                          |      |      |      |
|                                          |                          |      |      |      |

<sup>a</sup> p < 0,05 pour l'association adalimumab injectable + MTX, comparativement au MTX seul pour l'ACR 20 p < 0,001 pour l'association adalimumab injectable + MTX, comparativement au MTX seul pour les ACR 50 et 70 et la réponse clinique importante

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

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

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

À la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine de traitement dans l'étude DE013, le traitement d'association adalimumab injectable et méthotrexate s'est révélé supérieur au traitement par le méthotrexate seul pour ce qui est d'atténuer les signes et symptômes de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive diagnostiquée récemment, comme le montre le nombre de patients qui ont obtenu une rémission clinique (score à l'indice d'activité de la maladie [DAS28] < 2,6) à la 52<sup>e</sup> semaine et la variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine.

Les cotes relatives au DAS28 pour l'étude DE013 sont présentées au Tableau 30.

**Tableau 30. Variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine dans le cadre de l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)**

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

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

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

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

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

Dans le cadre de l'étude DE019, dont les participants traités par l'adalimumab injectable étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis environ 11 ans en moyenne, on a évalué les lésions articulaires structurales 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'adalimumab injectable toutes les 2 semaines. Les résultats obtenus après 12 mois figurent au **Tableau 31**. D'après les clichés radiologiques, la polyarthrite rhumatoïde avait moins évolué au bout de 52 semaines chez les sujets qui recevaient l'adalimumab injectable et le méthotrexate que chez ceux qui prenaient le méthotrexate seul.

**Tableau 31. Étude DE019 : Variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies avec le traitement de base par le méthotrexate**

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

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

\* Fondé sur l'analyse de covariance

Intervalles de confiance à 95 % relatifs aux différences entre le MTX et l'adalimumab injectable quant à la variation des cotes.

Définitions : MTX = méthotrexate; RDOD = méthode du remplacement par la dernière observation disponible; PIA = pincement de l'interligne articulaire; IC = intervalle de confiance

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

structurelles, telle que définie par une variation de la cote globale de Sharp modifiée de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ.

Dans le cadre de l'étude DE013, les patients traités par l'adalimumab injectable étaient atteints de la polyarthrite rhumatoïde en moyenne depuis moins de 9 mois et n'avaient pas pris de méthotrexate auparavant. Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées par radiographie et par la variation de la cote globale de Sharp modifiée. Les résultats à la 52<sup>e</sup> semaine sont présentés au Tableau 32. On a observé une différence statistiquement significative dans la variation de la cote globale de Sharp modifiée et les cotes relatives à l'érosion osseuse et au pincement de l'interligne articulaire à la 52<sup>e</sup> semaine, qui s'est maintenue à la 104<sup>e</sup> semaine.

**Tableau 32. Variation moyenne observée sur les radiographies (intervalle de confiance à 95 %) dans le cadre de l'étude DE013**

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

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

<sup>b</sup>  $p < 0,01$  pour l'association adalimumab injectable + MTX, comparativement à l'adalimumab injectable seul à la 52<sup>e</sup> 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 adalimumab injectable et méthotrexate qu'avec le méthotrexate seul à la 52<sup>e</sup> semaine (63,8 et 37,4 %, respectivement,  $p < 0,001$ ) et à la 104<sup>e</sup> semaine (61,2 et 33,5 %, respectivement,  $p < 0,001$ ).

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

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

À la 52<sup>e</sup> semaine de l'étude DE019, les résultats initiaux obtenus avec le questionnaire HAQ s'étaient améliorés en moyenne de -0,60 (de -0,65 à -0,55) chez les patients qui recevaient de

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

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

Après 52 et 104 semaines de traitement, 69,4 % (186/268) et 63,8 % (171/268) des sujets respectivement, qui avaient reçu l'association adalimumab injectable et méthotrexate 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 l'adalimumab injectable seul présentaient une diminution de l'indice d'invalidité HAQ de  $\geq 0,3$  unité à la 52<sup>e</sup> semaine et à la 104<sup>e</sup> semaine, respectivement.

### Rhumatisme psoriasique

L'efficacité de l'adalimumab injectable a été évaluée chez 413 patients dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire. L'étude principale a porté sur 313 patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Des 313 participants à l'étude, 158 (50,5 %) prenaient du méthotrexate au moment de la répartition aléatoire des sujets. L'adalimumab injectable a été administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, pendant 24 semaines. Le **Tableau 33** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur les patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif.

**Tableau 33. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité dans le traitement du rhumatisme psoriasique**

| N° de l'étude  | Organisation de l'étude                                                   | Dose, voie d'administration et durée  | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| M02-518 (RP I) | Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem. | 151                  | 48,6 ± 12,5       | 43,7               |
|                |                                                                           | Placebo                               | 162                  | 49,2 ± 11,1       | 45,1               |

| N° de l'étude      | Organisation de l'étude                                                                                                                                           | Dose, voie d'administration et durée   | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
|                    | aléatoire et stratification selon l'utilisation du MTX et l'étendue des lésions psoriasiques ( $\geq 3\%$ ou $< 3\%$ de la surface corporelle)                    | Sous-cutanée<br>24 semaines            |                      |                   |                    |
| M02-570 (RP II)    | Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation d'ARMM ou non                           | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.  | 51                   | 50,4 $\pm$ 11,0   | 43,1               |
|                    |                                                                                                                                                                   | Placebo<br>Sous-cutanée<br>24 semaines | 49                   | 47,7 $\pm$ 11,3   | 49,0               |
| M02-518 et M02-570 | Comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation de MTX (étude I) et d'ARMM (étude II) | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.  | 202                  | 49,1 $\pm$ 12,2   | 43,6               |
|                    |                                                                                                                                                                   | Placebo<br>Sous-cutanée<br>24 semaines | 211                  | 48,9 $\pm$ 11,2   | 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 2 études variait entre 47,7 ans (groupe placebo, étude M02-570) et 50,4 ans (groupe adalimumab injectable, étude M02-570). Le poids moyen variait entre 85,5 kg (groupe placebo, étude M02-518) et 91,5 kg (groupe adalimumab injectable, étude M02-570). Le pourcentage de participantes se situait entre 43,1 % (groupe adalimumab injectable, étude M02-570) et 45,1 % (groupe placebo, étude M02-518). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 93,8 % (groupe placebo, étude M02-518) et 98,0 % (groupe adalimumab injectable, étude M02-570). On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les 2 études, 383 patients ont participé à une étude de prolongation ouverte (**Tableau 34**) pour recevoir de l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

**Tableau 34. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité à long terme dans le traitement du rhumatisme psoriasique**

| N° de l'étude    | Organisation de l'étude                                                                | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                      | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage)          | Sexe (% de femmes) |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|
| M02-537 (RP III) | Multinationale, multicentrique, ouverte, de prolongation des études M02-518 et M02-570 | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.<br><br>Sous-cutanée<br><br>120 semaines ou jusqu'à la commercialisation d'adalimumab pour le traitement du rhumatisme psoriasique, selon la date la plus lointaine. | 395                  | 49,0 ± 11,7 (20,0 to 88,0) | 44,6               |

Définition : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

#### **Description des études cliniques**

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

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

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

#### **Résultats des études**

##### **Réponse clinique**

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

L'adalimumab injectable s'est révélé supérieur au placebo pour toutes les mesures d'évolution de la maladie ( $p < 0,001$ ), comme le montrent le **Tableau 35** et le **Tableau 36**. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu de l'adalimumab injectable, les réponses cliniques étaient observables au cours de la 1<sup>re</sup> visite (après 2 semaines), significatives à la semaine 12 et se sont maintenues à la semaine 24 durant la phase à double

insu de l'étude. Le **Tableau 36** 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. L'adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable était administré avec ou sans méthotrexate. 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 l'adalimumab injectable.

**Tableau 35. Réponses ACR et PASI dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518) (Pourcentage de patients)**

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

<sup>†</sup>  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab injectable et le placebo

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

**Tableau 36. Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude M02-518)**

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

| Paramètre moyenne<br>(médiane)   | Placebo <sup>†</sup><br>n = 162 |                         | Adalimumab injectable <sup>†‡</sup><br>n = 151 |                         |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|
|                                  | Départ                          | 24 <sup>e</sup> semaine | Départ                                         | 24 <sup>e</sup> semaine |
| Taux de CRP (mg/dL) <sup>c</sup> | 1,4 (0,8)                       | 1,4 (0,7)               | 1,4 (0,8)                                      | 0,5 (0,2)               |

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

<sup>a</sup> Échelle visuelle analogique : 0 = la moins évolutive, 100 = la plus évolutive

<sup>‡</sup>  $p < 0,001$ , comparaison entre l'adalimumab injectable et le placebo, fondée sur les variations des moyennes.

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

<sup>c</sup> 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 de l'adalimumab injectable, soit un placebo, et à la semaine 48 durant la phase ouverte de l'étude où tous les patients recevaient de l'adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable, comparativement à ceux traités par le placebo. Comme le montre le **Tableau 37**, 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 l'adalimumab injectable que chez ceux traités par le placebo. Comme pour d'autres anti-TNF, la variation médiane des cotes de Sharp chez les patients des 2 groupes était de 0.

**Tableau 37. Variation moyenne observée sur les radiographies à la 24<sup>e</sup> semaine dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518)<sup>†</sup>**

| Réponse               | Placebo<br>n = 152 | Adalimumab<br>injectable<br>n = 144 | Valeur de p |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------|
| Cote globale de Sharp | 1                  | -0,2                                | < 0,001     |
| Cote, érosions        | 0,6                | 0                                   | < 0,001     |
| Cote, PIA             | 0,4                | -0,2                                | < 0,001     |

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

Définition : PIA = pincement de l'interligne articulaire

## Semaine 48

À la semaine 48, les patients traités par l'adalimumab injectable ont obtenu une inhibition de l'évolution des lésions articulaires structurales plus marquée que celle des patients traités par le placebo à la semaine 24, telle que mise en évidence par les radiographies (**Tableau 38**).

**Tableau 38. Variation de la cote globale de Sharp modifiée<sup>‡</sup> observée dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-537)**

| Réponse                        |                            | Placebo<br>n = 141 | Adalimumab injectable<br>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 $\pm$ ÉT | 0,9 $\pm$ 3,06     | -0,1 $\pm$ 1,69**                | 0,1 $\pm$ 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 $\pm$ ÉT | 0,5 $\pm$ 1,91     | 0,0 $\pm$ 0,91**                 | 0,1 $\pm$ 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 $\pm$ ÉT | 0,4 $\pm$ 1,60     | -0,1 $\pm$ 1,06**                | 0,0 $\pm$ 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 l'adalimumab injectable à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire)

\*\*  $p < 0,001$  pour la différence entre l'adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable présentaient une amélioration de leur indice d'invalidité HAQ considérablement supérieure à ceux qui avaient reçu le placebo, entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine, qui s'est maintenue pendant une période pouvant aller jusqu'à 84 semaines (**Tableau 39** et **Tableau 40**).

**Tableau 39. Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données) (Étude M02-518)**

| Indice d'invalidité HAQ |                    | Placebo<br>n = 162 |                   | Adalimumab injectable<br>40 mg q 2 sem.<br>n = 151 |                   | Valeur de $p^a$ |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                         |                    | n                  | Moyenne $\pm$ É-T | n                                                  | Moyenne $\pm$ É-T |                 |
| Semaine 12              | Valeur de départ   | 154                | 1,0               | 142                                                | 1,0               | < 0,001*        |
|                         | Variation observée | 154                | -0,1 $\pm$ 0,45   | 142                                                | -0,4 $\pm$ 0,45   |                 |
| Semaine 24              | Valeur de départ   | 145                | 1,0               | 141                                                | 1,0               | < 0,001*        |
|                         | Variation observée | 145                | -0,1 $\pm$ 0,42   | 141                                                | -0,4 $\pm$ 0,49   |                 |

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

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

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

**Tableau 40. Variation moyenne observée par rapport aux valeurs de départ de l'indice d'invalidité HAQ par visite (sujets de l'étude M02-518 ayant reçu l'adalimumab injectable après répartition aléatoire)**

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

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

<sup>a</sup> Dernière évaluation avant la 1<sup>re</sup> injection d'adalimumab injectable.

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

### Aspects démographiques et organisation des études

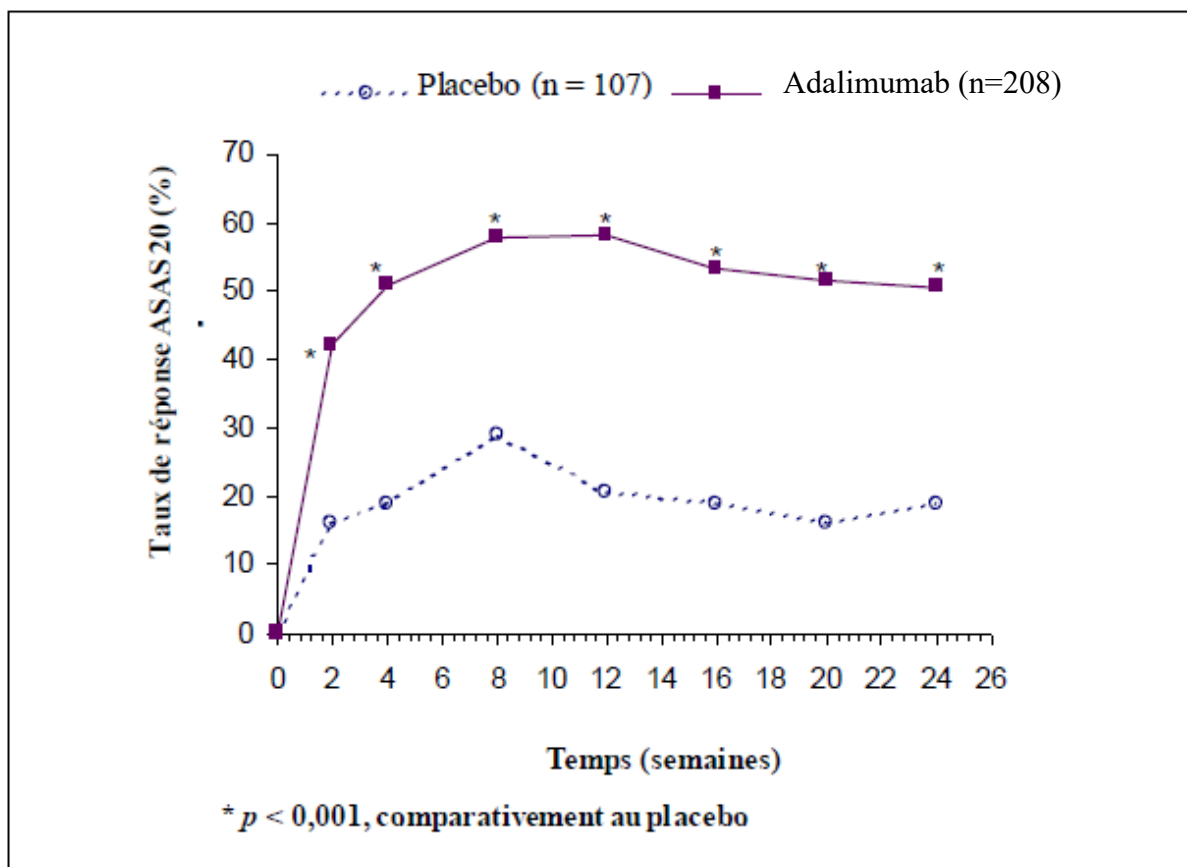
L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab injectable administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans le cadre de 2 études à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines menées chez 393 patients adultes atteints de spondylarthrite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

### Résultats des études

#### Réponse clinique

Les résultats de l'étude M03-607 ont montré une réduction statistiquement significative des signes et des symptômes des patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont été traités par l'adalimumab injectable, comparativement au placebo. Des améliorations significatives de la valeur des mesures de l'activité de la maladie ont été observées à la semaine 2 et se sont maintenues pendant 24 semaines, comme en témoignent les résultats présentés à la **Figure 3** et au **Tableau 40**.

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



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

À la semaine 12, le taux de réponse ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 chez les patients qui ont reçu de l'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable, 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 l'adalimumab injectable 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 adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable était de 55 et de 61,1 % pour les patients des États-Unis et ceux de l'Union européenne, respectivement.

Un faible degré d'activité de la maladie (défini comme un score  $< 20$  [sur une échelle de 0 à 100 mm] pour chacun des 4 critères de réponse ASAS) a été observé à la semaine 24 chez 22 % des patients qui ont reçu de l'adalimumab injectable, 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 41. Éléments de définition de l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude M03-607**

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

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

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

\* valeur de  $p < 0,001$  statistiquement significative pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab injectable et le placebo à la semaine 24.

Définitions : BASFI = Indice de Bath de capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (« *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* »); BASDAI = Indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante (« *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* »); CRP = protéine C réactive (mg/dL)

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

Les patients traités par l'adalimumab injectable 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

### Aspects démographiques et organisation des études

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de doses multiples d'adalimumab injectable ont été évaluées chez plus de 1 500 patients adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive (score à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index* – CDAI]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ) dans le cadre d'études à répartition aléatoire, à double insu et

comparatives avec placebo. Les patients pouvaient prendre en concomitance des 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 42** résume les études cliniques comparatives et le **Tableau 43** résume les études cliniques ouvertes ayant été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive.

**Tableau 42. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn**

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

| N° de l'étude   | Organisation de l'étude                                                           | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sujets à l'étude (n)                       | Âge moyen (plage)                                                                                                   | Sexe (% de femmes)                              |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                 |                                                                                   | <p>suivis de 40 mg à la semaine 2</p> <p><u>Après répartition aléatoire (semaine 4) :</u></p> <p>Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.</p> <p>Adalimumab injectable, 40 mg q 1 sem.</p> <p>Placebo</p> <p>Sujets non répartis de façon aléatoire</p> <p>Sous-cutanée 56 semaines</p>                                                                                                                                 | <p>260</p> <p>257</p> <p>261</p> <p>76</p> | <p>36,8 ± 11,5 (17 à 73)</p> <p>37,8 ± 12,1 (18 à 75)</p> <p>36,9 ± 11,4 (18 à 75)</p> <p>36,1 ± 13,6 (19 à 75)</p> | <p>62,7</p> <p>61,1</p> <p>62,1</p> <p>60,5</p> |
| M05-769 (MC VI) | Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo | <p>Les patients ont reçu de l'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable à raison de 40 mg q 2 sem. ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu de</p> |                                            |                                                                                                                     |                                                 |

| N° de l'étude | Organisation de l'étude | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                            | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|---------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
|               |                         | l'adalimumab injectable à raison de 40 mg q 2 sem. pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines.<br>Adalimumab injectable q 2 sem. | 64                   | 37<br>(18 à 74)   | 62,5               |
|               |                         | Placebo                                                                                                                                         | 65                   | 37<br>(18 à 67)   | 63,1               |

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

**Tableau 43. Résumé des études cliniques ouvertes étayant l'innocuité et l'efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn**

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

| N° de l'étude     | Organisation de l'étude                                                              | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage)           | Sexe (% de femmes) |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|
|                   |                                                                                      | la période de l'étude M02-403); les patients ayant reçu le traitement en double insu sont passés au traitement par l'adalimumab injectable q 2 sem. en mode ouvert et ceux ayant reçu le traitement en mode ouvert ont poursuivi le traitement en mode ouvert. Tous les patients                                                                                                              | 276                  | 39<br>(18 à 74)             | 54,7               |
| M04-690<br>(MC V) | Phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo M04-691 ou M02-404 | Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en double insu ont été assignés au groupe adalimumab injectable administré en mode ouvert à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie q 2 sem. ou q 1 sem.<br><br>Cohorte de l'étude M02-404<br><br>Cohorte de l'étude M04-691 | 467<br><br>310       | Tous<br><br>38<br>(17 à 75) | Tous<br><br>62,4   |

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

### **Description des études cliniques**

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

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

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

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

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

L'étude M05-769 a servi à évaluer la cicatrisation de la muqueuse chez 135 patients qui ont reçu de l'adalimumab injectable 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 l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu de l'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines.

## **Résultats des études**

### **Réponses cliniques**

#### **Études M02-403 et M04-691**

Un pourcentage significativement plus élevé de patients sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique à la semaine 4 dans les groupes qui recevaient l'adalimumab injectable à raison de 160 mg/80 mg, comparativement aux patients qui recevaient le placebo, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF (étude M02-403) que chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab (étude M04-691) (**Tableau 44** et **Tableau 45**, respectivement).

Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique grâce au traitement d'induction par l'adalimumab injectable 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 44. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (étude M02-403) (pourcentage de patients)**

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

Toutes les valeurs  $p$  correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre l'adalimumab injectable et le placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

<sup>a</sup> Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab injectable 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 45. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691) (pourcentage de patients)**

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

Toutes les valeurs  $p$  correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre l'adalimumab et le placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

<sup>a</sup> Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab injectable 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 46** 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 46. Rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691)**

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

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

#### Étude M02-404

À la semaine 4, 58 % (499/854) des patients avaient obtenu une réponse clinique et ont été évalués dans le cadre de l'analyse primaire; 48 % d'entre eux avaient déjà reçu d'autres anti TNF. Parmi les patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 4, un pourcentage significativement plus élevé sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique aux semaines 26 et 56 dans les groupes recevant le traitement d'entretien par l'adalimumab injectable, comparativement au groupe recevant le placebo (**Tableau 47**).

**Tableau 47. Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) (étude M02-404)**

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

\*  $p < 0,001$  (adalimumab injectable vs placebo; comparaison par paires des proportions entre l'adalimumab injectable et le placebo)

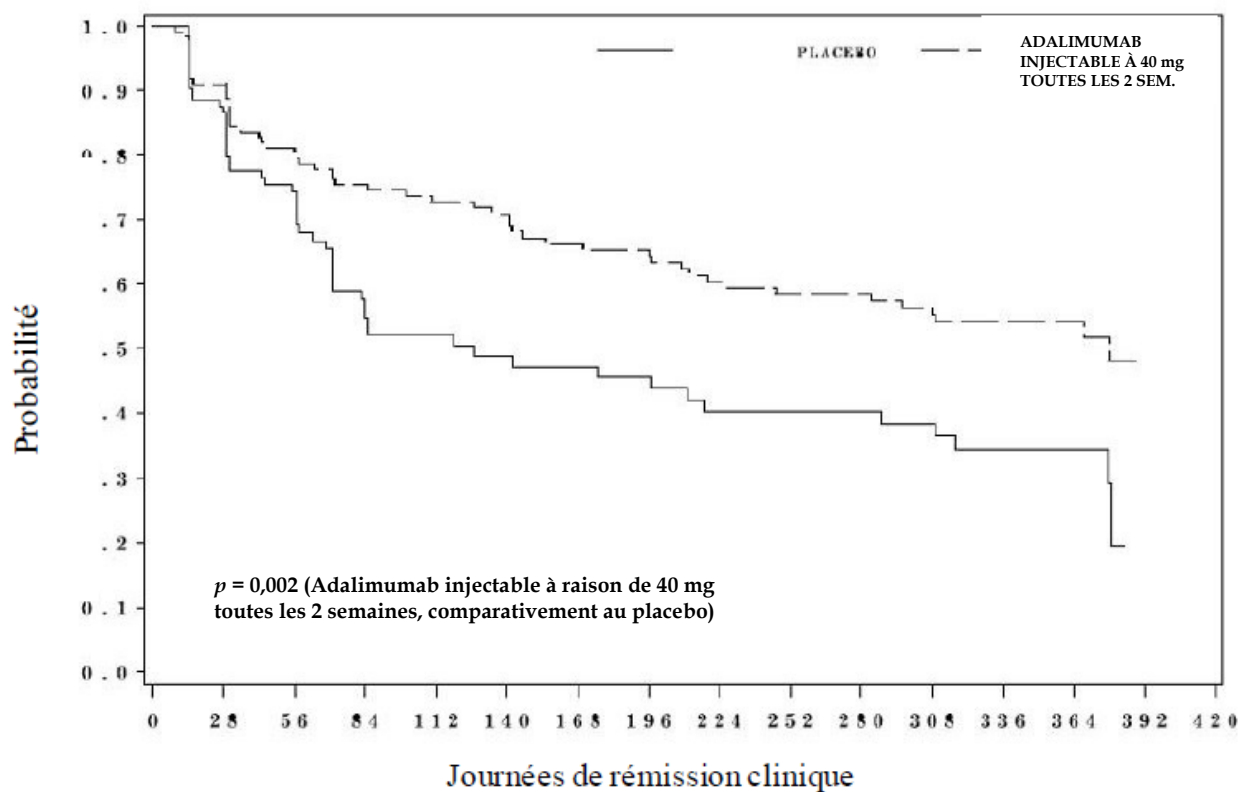
<sup>a</sup> Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab injectable et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

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 l'adalimumab injectable, comparativement au groupe recevant le placebo, à la semaine 26 (adalimumab injectable toutes les 2 semaines : 19 %; adalimumab injectable toutes les semaines : 15 %; placebo : 3 %;  $p < 0,02$ ) et à la semaine 56 (adalimumab injectable toutes les 2 semaines : 29 %; adalimumab injectable toutes les semaines : 20 %; placebo : 5 %;  $p < 0,01$ ).

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

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



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

Certains patients dont la réponse au traitement par une dose 40 mg toutes les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration d'adalimumab injectable à raison de 40 mg toutes les semaines. Les données provenant de l'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) de l'étude M02-404 confirment que l'augmentation de la fréquence d'administration d'adalimumab injectable pourrait permettre aux

patients d'obtenir à nouveau une réponse clinique. Cette analyse comprenait les patients qui répondaient initialement au traitement par l'adalimumab injectable 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'adalimumab injectable a été augmentée à raison de 40 mg toutes les semaines (n = 14), 71 % (10/14) ont obtenu à nouveau une rémission clinique, dans un délai médian de 9 semaines.

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par l'adalimumab injectable à la semaine 4 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 4 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période 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 l'adalimumab injectable a entraîné des améliorations statistiquement significatives du score IBDQ total, qui sert à évaluer les symptômes intestinaux, les symptômes généraux, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social, comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ) à la semaine 4 des études M02-403 et M04-691 et aux semaines 26 et 56 de l'étude M02-404.

#### Étude M05-769

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

#### Colite ulcéreuse

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

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

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

Le **Tableau 48** résume les études cliniques comparatives et le **Tableau 49** résume l'étude clinique ouverte qui ont été menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

**Tableau 48. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité chez des patients atteints de colite ulcéreuse**

| N° de l'étude              | Organisation de l'étude                                                                                                                                                                                                                                    | Dose, voie d'administration et durée                                                                            | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| M06-826 (CU I) (ULTRA I)   | À répartition aléatoire, à double insu (semaines 0 à 8), comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et suivie d'une phase de prolongation ouverte (semaines 8 à 52) chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF | Adalimumab injectable, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4 | 223*                 | 38 ± 13 (18 à 75) | 38,1               |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                            | Adalimumab injectable, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 2                         | 130                  | 42 ± 14 (18 à 75) | 40,0               |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                            | Placebo                                                                                                         | 222*                 | 40 ± 13 (18 à 74) | 37,4               |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                            | Sous-cutanée 52 semaines                                                                                        |                      |                   |                    |
| M06-827 (CU II) (ULTRA II) | À répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien                                                                                                      | Adalimumab injectable, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4 | 248                  | 40 ± 12 (18 à 72) | 42,7               |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                            | Placebo                                                                                                         | 246                  | 41 ± 13 (18 à 79) | 38,2               |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                            | Sous-cutanée 52 semaines                                                                                        |                      |                   |                    |

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

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

**Tableau 49. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité chez des patients atteints de colite ulcéreuse**

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

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

#### Description des études cliniques

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

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

## **Résultats des études**

### **Réponses cliniques**

On a observé, à la fois dans l'étude M06-826 et dans l'étude M06-827, qu'une plus grande proportion de sujets avait obtenu une rémission clinique avec le traitement d'induction par l'adalimumab injectable administré à raison de 160/80 mg, comparativement au placebo, à la semaine 8 (Tableau 50). Dans l'étude M06-826, aucune différence statistiquement significative dans le taux de rémission clinique n'a été observée entre le groupe adalimumab injectable 80/40 mg et le groupe placebo à la semaine 8 et aucune différence statistiquement significative dans la réponse clinique ou la cicatrisation de la muqueuse n'a été observée entre le groupe adalimumab injectable 160/80 mg et le groupe placebo à la semaine 8. Une réponse clinique à la semaine 8 a été obtenue chez 54,6 % (71/130) des sujets du groupe adalimumab injectable 160/80 mg et par 44,6 % (58/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 10 % entre les traitements (IC à 95 % : -2,1 à 22,1). La cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8 a été obtenue chez 46,9 % (61/130) des sujets du groupe adalimumab injectable et chez 41,5 % (54/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 5,4 % entre les traitements (IC à 95 % : -6,7 à 17,4).

Dans l'étude M06-827, la rémission clinique à la semaine 52, qui était un paramètre d'évaluation principal conjoint, a été obtenue chez 17,3 % (43/248) des sujets du groupe adalimumab injectable et chez 8,5 % (21/246) de ceux du groupe placebo. Le maintien de la rémission clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 8,5 % (21/248) des sujets du groupe adalimumab injectable et chez 4,1 % (10/246) de ceux du groupe placebo. Parmi les sujets traités par l'adalimumab injectable qui étaient en rémission à la semaine 8, 51 % (21/41) étaient toujours en rémission à la semaine 52. Dans le groupe adalimumab injectable, 46,8 % (116/248) des sujets sont passés directement à la phase ouverte de l'étude à cause de l'absence de réponse, comparativement à 54,9 % (135/246) des sujets du groupe placebo. Durant la phase à double insu, 5,6 % (14/248) des sujets du groupe adalimumab injectable et 7,7 % (19/246) des sujets du groupe placebo se sont retirés de l'étude sans évaluation finale pour des raisons non liées à la colite ulcéreuse (raisons autres qu'un manque d'efficacité ou événements indésirables liés à la colite). Dans le groupe adalimumab injectable, 79 (31,9 %) sujets ont effectué les visites des semaines 8 et 52, comparativement à 56 (22,8 %) dans le groupe placebo.

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

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

sujets du groupe adalimumab injectable et chez 10,6 % (26/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 8,0 % entre les traitements (IC à 95 % : 1,6 à 14,0).

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

**Tableau 50. Études M06-826 et M06-827 : Résumé des résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal, aux paramètres d'évaluation principaux conjoints ordonnés et aux paramètres d'évaluation secondaires ordonnés**

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

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

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

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

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

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

#### Hidradénite suppurée

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

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab injectable ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire menées chez des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentaient une intolérance à un traitement antibiotique à action générale ou chez qui ce type de traitement était contre-indiqué. Les patients ayant participé à ces 2 études étaient atteints d'hidradénite suppurée de stade II ou III selon la classification de Hurley et présentaient au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires. Le **Tableau 51** résume les

études cliniques menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive.

**Tableau 51 Résumé des études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité dans le traitement de l'hidradénite suppurée**

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

| N° de l'étude | Organisation de l'étude | Dose, voie d'administration et durée                                                 | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (fourchette) | Sexe (% de femmes) |
|---------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
|               |                         | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.;<br>Placebo<br><br>Sous-cutanée<br>36 semaines |                      |                        |                    |

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

### Description des études cliniques

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

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

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

Les patients qui participaient aux études M11-313 et M11-810 ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte, l'étude M12-555, dans le cadre de laquelle l'adalimumab injectable a été administré à raison de 40 mg q 1 sem. L'étude M12-555 visait à déterminer

l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab chez des sujets atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, pendant une période d'au moins 60 semaines.

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

## **Résultats des études**

### **Réponses cliniques**

#### **Études M11-313 et M11-810**

Pendant la période A des études M11-313 et M11-810 effectuées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, une proportion plus grande et statistiquement significative de patients ayant reçu de l'adalimumab injectable à raison de 40 mg q 1 sem. a obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12, comparativement aux patients du groupe placebo. Les résultats sont illustrés au **Tableau 52**.

**Tableau 52. Réponse clinique à la semaine 12 (études M11-313 et M11-810)**

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

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

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

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

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

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

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

## Psoriasis en plaques

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

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab injectable 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 53** résume les études cliniques comparatives ayant été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

**Tableau 53. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité dans le traitement du psoriasis**

| N° de l'étude  | Organisation de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Dose, voie d'administration et durée                                    | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| M03-656 (Ps I) | Période A : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave (score à l'indice PASI $\geq$ 12, surface corporelle atteinte $\geq$ 10 %); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (2:1), soit | <u>Dose initiale</u><br>Adalimumab injectable, 80 mg                    |                      |                   |                    |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <u>Période A – 16 semaines</u><br>Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem. | 814                  | 44,1 $\pm$ 13,2   | 32,9               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Placebo                                                                 | 398                  | 45,4 $\pm$ 13,4   | 35,4               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <u>Période B – 17 semaines</u><br>Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem. | 606                  | 43,9 $\pm$ 13,2   | 30,7               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <u>Période C – 19 semaines</u><br>Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem. | 250                  | 44,3 $\pm$ 13,0   | 29,6               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Placebo                                                                 | 240                  | 43,4 $\pm$ 13,2   | 25,4               |

| N° de l'étude   | Organisation de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                    | Sujets à l'étude (n)     | Âge moyen (plage)                                             | Sexe (% de femmes)           |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                 | l'adalimumab injectable, soit le placebo<br><u>Période B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ayant obtenu une réponse PASI $\geq 75$ à la semaine 16 ont reçu de l'adalimumab injectable<br><u>Période C</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo; les patients ayant maintenu une réponse PASI $\geq 75$ à la semaine 33 et ayant reçu le traitement actif pendant la période A de l'étude ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1), soit l'adalimumab injectable, soit le placebo | Sous-cutanée<br>52 semaines                                                                                                                             |                          |                                                               |                              |
| M04-716 (Ps II) | Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec placebo et traitement de référence menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (score à l'indice PASI $\geq 10$ , surface corporelle atteinte $\geq 10\%$ ) qui étaient candidats à un traitement à action générale                                                                                                                                                                                                | Adalimumab injectable, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.<br><br>Placebo<br><br>MTX en capsules (de 7,5 à 25,0 mg)<br><br>Sous-cutanée et orale 16 semaines | 108<br><br>53<br><br>110 | 42,9 $\pm$ 12,6<br><br>40,7 $\pm$ 11,4<br><br>41,6 $\pm$ 12,0 | 35,2<br><br>34,0<br><br>33,6 |

| N° de l'étude    | Organisation de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                 | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
|                  | ou à une photothérapie et qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                      |                      |                   |                    |
| M02-528 (Ps III) | Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo évaluant diverses posologies chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (surface corporelle atteinte $\geq$ 5 %) n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique                                                                                                                                                                                                                                                          | Adalimumab injectable, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.                                                                                                                                                                | 45                   | 45,8 $\pm$ 11,6   | 28,9               |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Adalimumab injectable, 80 mg suivis de 40 mg q 1 sem.                                                                                                                                                                | 50                   | 43,8 $\pm$ 13,3   | 34,0               |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Placebo<br>Sous-cutanée<br>12 semaines                                                                                                                                                                               | 52                   | 43,3 $\pm$ 13,1   | 34,6               |
| M13-674 (Ps IV)  | Période A : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis unguéal modéré à grave (atteinte modérée ou plus grave selon l'évaluation globale du médecin et l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin; un score mNAPSI pour l'ongle cible $\geq$ 8 avec une surface corporelle atteinte $\geq$ 10 % ou un score mNAPSI pour l'ongle cible $\geq$ 8 avec un score total mNAPSI $\geq$ 20 et une surface corporelle atteinte $\geq$ 5 %); les patients ont reçu, selon une | <u>Période A – 26 semaines</u><br>Adalimumab injectable, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.<br>Placebo<br><br><u>Période B – 26 semaines</u><br>Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.<br><br>Sous-cutanée<br>52 semaines | 217                  | 46,7 $\pm$ 12,0   | 15,7               |

| N° de l'étude | Organisation de l'étude                                                                     | Dose, voie d'administration et durée | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de femmes) |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
|               | répartition aléatoire (1:1) soit l'adalimumab injectable, soit le placebo                   |                                      |                      |                   |                    |
|               | Période B : Période de traitement ouverte; tous les patients ont reçu adalimumab injectable |                                      |                      |                   |                    |

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

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

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

Les patients qui ont participé à toutes les études de phase II et de phase III étaient admissibles à l'étude de prolongation ouverte sur l'adalimumab injectable 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'adalimumab injectable. De ce nombre, 1 018 (69 %) ont reçu de l'adalimumab injectable pendant une période d'au moins 108 semaines. Certains patients de l'étude M03-656 qui ont participé à l'étude de prolongation ouverte ont pu recevoir le traitement par le adalimumab injectable pendant une période continue de 160 semaines durant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude de prolongation. Des 233 patients de l'étude M03-656 admissibles à l'étude de prolongation ouverte, 183 (79 %) ont reçu le traitement par l'adalimumab injectable pendant une période de 160 semaines à compter de la 1<sup>re</sup> dose d'adalimumab injectable de l'étude M03-656 jusqu'à la fin de la 1<sup>re</sup> partie de l'étude de prolongation.

## **Résultats des études**

### **Réponse clinique**

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

Dans le cadre de l'étude M03-656, il y avait un 2<sup>e</sup> paramètre d'évaluation principal, soit la perte de réponse satisfaisante après la semaine 33 et avant ou pendant la semaine 52. On considérait que le patient ne répondait plus de façon satisfaisante au traitement s'il présentait

une amélioration de moins de 50 % à l'indice PASI par rapport aux valeurs de départ et une augmentation d'au moins 6 points à l'indice PASI par rapport à la semaine 33.

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

Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, plus de patients ont présenté une diminution du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ à la semaine 16 dans le groupe adalimumab injectable, comparativement au groupe placebo (**Tableau 54** et **Tableau 55**). Les patients qui prenaient de l'adalimumab injectable ont aussi présenté des résultats supérieurs à ceux des patients qui recevaient le placebo pour d'autres paramètres cliniques pertinents : réponse PASI 90, réponse PASI 100 (correspond à la disparition complète des lésions cutanées psoriasiques) et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

Dans l'étude M04-716, les patients ayant reçu de l'adalimumab injectable, 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 54. Étude M03-656 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)**

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , 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 55. Étude M04-716 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)**

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , comparativement au placebo

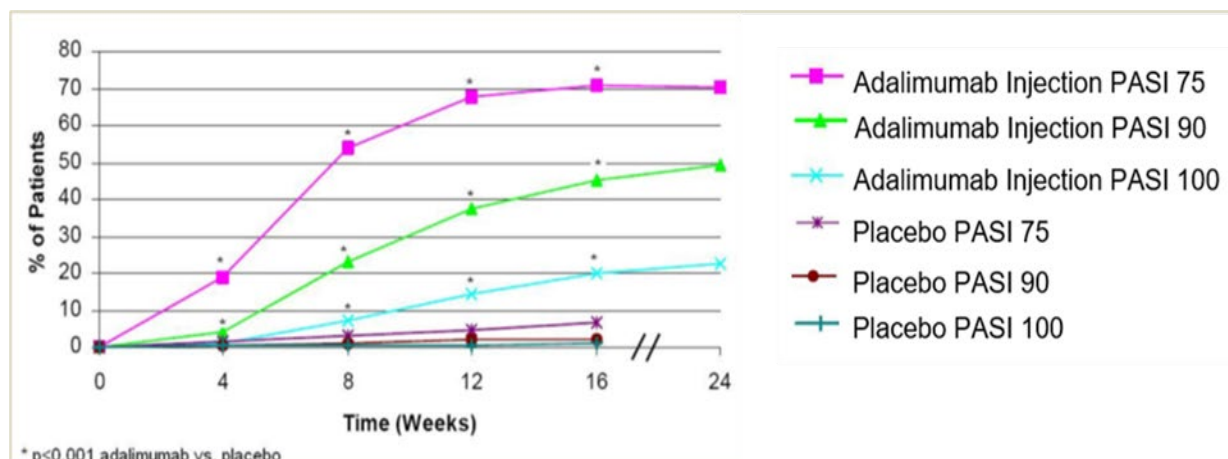
<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , comparativement au méthotrexate

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , comparativement au placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$ , comparativement au méthotrexate

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

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



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

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

Dans le cadre de l'étude M03-656, les patients qui présentaient une réponse PASI 75 et qui ont continué à recevoir de l'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable de façon continue pendant une période de 52 semaines dans l'étude M03-656 puis ont continué à recevoir de l'adalimumab injectable 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 de l'adalimumab injectable dans l'étude M04-716 et ont continué à recevoir de l'adalimumab injectable dans l'étude de prolongation ouverte. La proportion de patients dont la réponse PASI 75 s'est maintenue après une période additionnelle de 108 semaines de traitement ouvert était de 58,1 % ( $n = 54/93$ ) (total de 124 semaines).

Un nombre total de 347 patients dont la réponse au traitement était stable ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte. Le temps médian écoulé avant la récurrence (lésions devenues « modérées » ou plus graves selon l'évaluation globale du médecin) était d'environ 5 mois (IC à

95 % [127 à 146 jours]). Aucun de ces patients n'a connu de phénomène de rebond durant la période d'interruption du traitement. Un total de 76,5 % (218/285) des patients qui ont participé à la phase de reprise du traitement ont répondu au traitement (lésions « disparues » ou « minimales » selon l'évaluation globale du médecin) après 16 semaines de traitement, soit, 69,1 % (123/178) des patients qui ont eu une récurrence et 88,8 % (95/107) des patients qui n'ont pas eu une récurrence durant la période d'interruption du traitement.

Dans l'étude de prolongation ouverte, on a augmenté la dose de 40 mg toutes les 2 semaines à 40 mg toutes les semaines chez 349 patients sur 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 de l'adalimumab injectable chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique accompagné à la fois d'arthrite évolutive et de psoriasis modéré à grave.

L'étude M13-674 visait à évaluer la proportion de patients chez qui les lésions psoriasiques unguéales étaient « disparues » ou « minimales », d'après une amélioration d'au moins 2 points à l'échelle de 1 à 5 de l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin et d'une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (mNAPSI ou *Modified Nail Psoriasis Severity Index*) à la semaine 26. À la semaine 26, une proportion de patients significativement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe adalimumab injectable a obtenu une réponse selon le paramètre « évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin » et a obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice mNAPSI (réponse mNAPSI 75), comparativement aux patients du groupe placebo (**Tableau 56**).

**Tableau 56. Étude M13-674 sur le psoriasis unguéal — Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 26**

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

<sup>a</sup>.  $p < 0,001$  pour adalimumab injectable, comparativement au placebo

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

### **Qualité de vie**

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

Dans l'étude M03-656, les patients qui recevaient de l'adalimumab injectable ont présenté une amélioration considérable sur le plan clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie, de la douleur et des démangeaisons aux semaines 4 et 16, comparativement aux patients du groupe placebo. Cette amélioration du DLQI s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

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

Dans l'étude M03-656, le questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36) a été utilisé pour évaluer la qualité de vie générale liée à la santé. Les patients traités par l'adalimumab injectable 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.

## Uvéite

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

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

Le **Tableau 57** résume les études cliniques comparatives et de prolongation ouverte ayant été menées chez des patients atteints d'uvéite.

**Tableau 57. Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité chez des patients atteints d'uvéite**

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

| N° de l'étude           | Organisation de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dose, voie d'administration et durée                                                                                        | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage)            | Sexe (% de femmes) |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|
|                         | aléatoire, à double insu et comparative avec placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | de départ de 80 mg suivie de 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 1<br>Placebo<br><br>Sous-cutanée<br>Jusqu'à 80 semaines | 111                  | 42,2 ±13,98<br>(20 à 29)     | 64,9               |
| M11-327<br>(VISUAL III) | Phase de prolongation ouverte des études comparatives M10-877 et M10-880 pour les patients qui avaient abandonné les études initiales parce qu'ils avaient répondu aux critères « d'échec thérapeutique » (sous-groupe présentant une uvéite évolutive) ou qui les avaient terminées sans échec thérapeutique (sous-groupe présentant une uvéite non évolutive) | Adalimumab injectable, 40 mg q 2 sem.<br><br>Sous-cutanée<br>Jusqu'à 362 semaines                                           | 424                  | 43,4 ± 14,1<br>(19,0 à 81,0) | 58,7               |

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

### Description des études cliniques

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

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

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

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

## **Résultats des études**

### **Réponses cliniques**

Les résultats des 2 études ont montré une réduction statistiquement significative du risque d'échec thérapeutique chez les patients traités par l'adalimumab injectable, comparativement aux patients recevant le placebo (**Tableau 58, Figure 6, Figure 7**).

**Tableau 58. Temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans les études sur l'uvéite**

|                                                                                       | Analyse<br>Traitement    | N   | Échec<br>n (%) | Temps médian<br>écoulé avant<br>l'échec<br>(semaines/mois) | RRI <sup>a</sup>  | IC à<br>95 %<br>pour le<br>RRI <sup>a</sup> | Valeur<br><i>p</i> <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|----------------|------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877)</b> |                          |     |                |                                                            |                   |                                             |                                 |
| Analyse primaire (ITT)                                                                |                          |     |                |                                                            |                   |                                             |                                 |
|                                                                                       | Placebo                  | 107 | 84<br>(78,5)   | 13,0/3,0                                                   | -                 | -                                           | -                               |
|                                                                                       | Adalimumab<br>injectable | 110 | 60<br>(54,5)   | 24,4/5,6                                                   | 0,50 <sup>b</sup> | 0,36 à<br>0,70 <sup>b</sup>                 | < 0,001                         |
| <b>Temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 2 ou après (étude M10-880)</b> |                          |     |                |                                                            |                   |                                             |                                 |
| Analyse primaire (ITT)                                                                |                          |     |                |                                                            |                   |                                             |                                 |
|                                                                                       | Placebo                  | 111 | 61<br>(55,0)   | 36,1/8,3                                                   | -                 | -                                           | -                               |
|                                                                                       | Adalimumab<br>injectable | 115 | 45<br>(39,1)   | NE <sup>c</sup>                                            | 0,57 <sup>b</sup> | 0,39 à<br>0,84 <sup>b</sup>                 | 0,004                           |

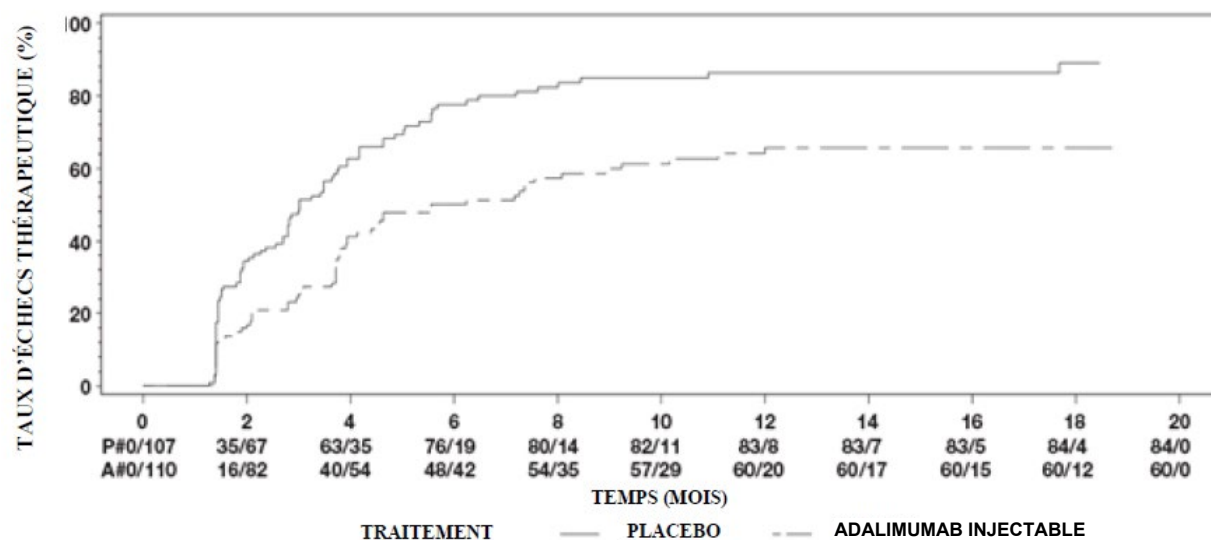
Remarque : L'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877) ou la semaine 2 ou après (étude M10-880) a été compté comme un événement. Les abandons dus à d'autres motifs que l'échec thérapeutique ont été censurés au moment de l'abandon.

<sup>a</sup>. RRI de l'adalimumab injectable par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.

<sup>b</sup>. Valeur *p* bilatérale dérivée du test de Mantel-Haenszel.

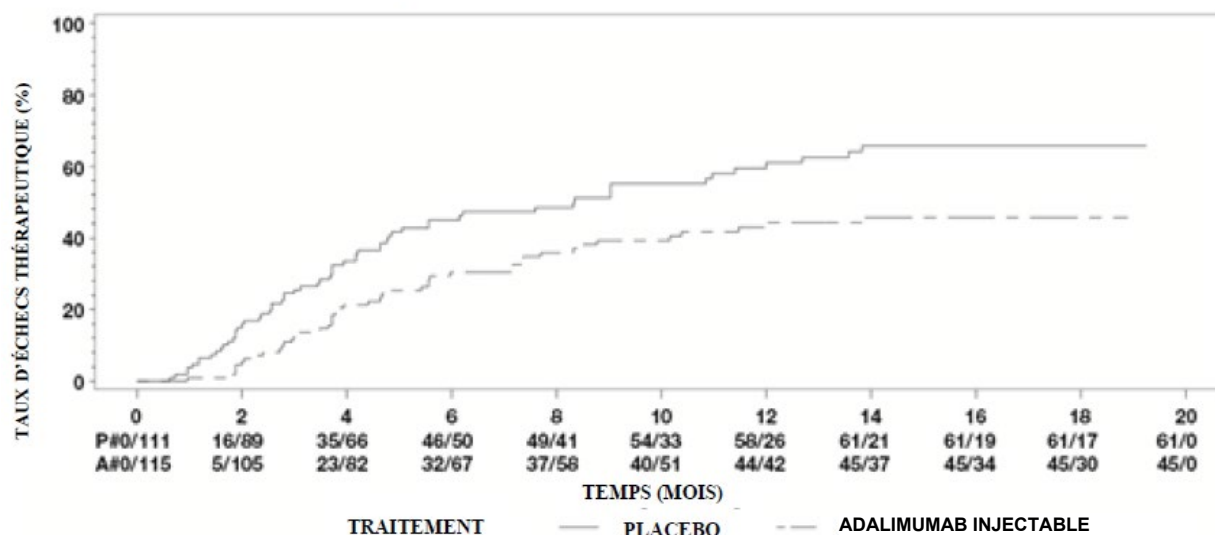
<sup>c</sup>. NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.

Définitions : RRI = rapport de risque instantané; ITT = intention de traiter



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

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



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

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

Dans les 2 études, toutes les composantes du principal paramètre d'évaluation ont contribué de manière cumulative à la différence globale entre les groupes recevant de l'adalimumab injectable et le placebo.

## Enfants

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

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

Le **Tableau 59** résume les études cliniques ayant porté sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

**Tableau 59. Résumé de l'étude clinique étayant l'innocuité et l'efficacité dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

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

| N° de l'étude    | Organisation de l'étude | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                                            | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) (ans)     | Sexe (% de filles) |
|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|
|                  |                         | <u>Phase ouverte à dose fixe</u><br>20 mg d'adalimumab injectable par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, poids corporel < 30 kg<br>ou<br>40 mg d'adalimumab injectable par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, poids corporel ≥30 kg | 106                  | 13,7 ± 3,82<br>(6 à 20)     | 73,6 %             |
| M10-444 (AJI II) | Multicentrique, ouverte | 24 mg adalimumab injectable/m <sup>2</sup> de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 20 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines                                                                                               | 32                   | 3,04 ± 0,723<br>(2,0 à 4,6) | 87,5 %             |

### **Étude DE038**

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab injectable ont été évaluées dans une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles chez 171 enfants (âgés de 4 à 17 ans au moment de leur inscription) atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérée à grave. Durant la phase initiale ouverte de l'étude, les patients ont été répartis en 2 groupes : patients traités par le méthotrexate (MTX) et patients ne recevant pas de MTX. Les patients du groupe ne recevant pas de MTX étaient des sujets qui n'avaient jamais reçu de MTX auparavant, ou qui avaient abandonné le traitement par le MTX au moins 2 semaines avant le début de l'étude. Les patients ont continué à prendre des doses stables d'AINS et (ou) de prednisone ( $\leq 0,2$  mg/kg/jour ou 10 mg/jour maximum). Durant la phase initiale ouverte, tous les patients ont reçu 24 mg/m<sup>2</sup> d'adalimumab injectable (jusqu'à concurrence de 40 mg) toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. La distribution des patients selon leur âge et la dose d'adalimumab injectable minimale, médiane et maximale reçue au cours de la phase initiale ouverte est présentée dans le Tableau 60.

**Tableau 60. Distribution des patients selon leur âge et la dose d'adalimumab injectable reçue durant la phase initiale ouverte de l'étude**

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

Les patients qui ont obtenu une réponse ACR-Pedi 30 à la semaine 16 étaient admissibles à la phase à double insu et à répartition aléatoire; ils ont alors reçu soit de l'adalimumab injectable à

raison de 24 mg/m<sup>2</sup> (maximum de 40 mg), soit un placebo, toutes les 2 semaines pour une période additionnelle de 32 semaines, ou jusqu'à une poussée de la maladie. La poussée était définie comme une aggravation égale ou supérieure à 30 % par rapport au début de l'étude pour au moins 3 des 6 critères principaux définissant l'arthrite juvénile idiopathique, la présence d'au moins 2 articulations atteintes et une amélioration supérieure à 30 % pour un de ces 6 critères au maximum.

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

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients du groupe ne recevant pas de MTX ayant présenté une poussée de la maladie dans la phase à double insu. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient l'analyse et la comparaison des poussées de la maladie à 48 semaines, y compris le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la phase à double insu) chez les patients du groupe ne recevant pas de MTX, le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la phase à double insu) chez les patients traités par le MTX, et la proportion de patients ayant présenté une poussée de la maladie parmi les patients traités par le MTX. Une évaluation clinique des patients a été effectuée au début de l'étude et leur réponse clinique à l'adalimumab injectable a été évaluée aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 ou jusqu'au retrait précoce, ainsi que pendant toute la phase de prolongation ouverte.

### **Étude M10-444**

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

### **Résultats des études**

**Tableau 61. Principaux résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (DE038)**

| <b>Strate</b>                                | <b>Avec méthotrexate</b>              |                         | <b>Sans méthotrexate</b>              |                            |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| <b>Phase</b>                                 |                                       |                         |                                       |                            |
| <b>Phase initiale ouverte de 16 semaines</b> |                                       |                         |                                       |                            |
| <b>Réponse ACR-Pédi 30* (n/N)</b>            | 94,1 % (80/85)<br>N = 85*             |                         | 74,4 % (64/86)<br>N = 86*             |                            |
| <b>Double insu</b>                           | <b>Adalimumab injectable (n = 38)</b> | <b>Placebo (n = 37)</b> | <b>Adalimumab injectable (n = 30)</b> | <b>Placebo (n = 28)</b>    |
| Poussées à la fin des 32 semaines (n/N)      | 36,8% (14/38)                         | 64,9% (24/37)           | 43,3% (13/30)                         | 71,4% (20/28) <sup>a</sup> |

| Strate                                              | Avec méthotrexate              |                  | Sans méthotrexate              |                  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
| Phase                                               |                                |                  |                                |                  |
| Phase initiale ouverte de 16 semaines               |                                |                  |                                |                  |
| Réponse ACR-Pédi 30* (n/N)                          | 94,1 % (80/85)<br>N = 85*      |                  | 74,4 % (64/86)<br>N = 86*      |                  |
| Double insu                                         | Adalimumab injectable (n = 38) | Placebo (n = 37) | Adalimumab injectable (n = 30) | Placebo (n = 28) |
| Temps médian écoulé avant la survenue d'une poussée | > 32 semaines                  | 20 semaines      | > 32 semaines                  | 14 semaines      |

<sup>a</sup>  $p = 0,031$

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

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

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

### Maladie de Crohn chez l'enfant

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

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab injectable ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique à double insu et à répartition aléatoire (M06-806) menée chez 192 enfants âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 13,6 ans) atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, tel que défini par un score à l'indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]) > 30, qui n'avaient pas obtenu de réponse satisfaisante à un traitement classique ou qui avaient cessé de répondre à l'infliximab (environ 44 %). En tout, 188 des 192 enfants ont été répartis aléatoirement pendant la période à double insu (score PCDAI médian initial de 40; plage de 25,0 à 62,5).

Les patients ont reçu leur traitement d'induction en mode ouvert à raison d'une dose calculée en fonction de leur poids corporel au début de l'étude. À la semaine 4, 188 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 en fonction de leur poids corporel pour prendre part à la période de traitement d'entretien à double insu. La majorité des patients étaient de sexe masculin (55,9 %), de race blanche (88,3 %), âgés ≥ 13 ans (64,9 %) et pesaient ≥ 40 kg (64,4 %). Dans la plupart des cas, la maladie de Crohn touchait le colon (81,9 %) et (ou) l'iléum (77,1 %). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différents groupes créés selon la dose administrée au regard des caractéristiques initiales. Au total, 102 patients étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus (score PCDAI médian de 40,0; plage de 25,0 à 62,5).

## Résultats de l'étude

### Étude M06-806

#### Réponse clinique

Les taux de rémission clinique (score PCDAI  $\leq 10$ ) et de réponse clinique (baisse du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport aux valeurs de départ) chez les enfants atteints de la maladie de Crohn sont présentés au **Tableau 62**.

**Tableau 62. Taux de rémission et de réponse cliniques pendant la phase de traitement d'entretien à double insu**

| Réponse    |                    | Dose élevée<br>40 mg q 2 sem.<br>n = 52 | Dose faible<br>20 mg q 2 sem.<br>n = 50 |
|------------|--------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Semaine 26 | Rémission clinique | 40,4%                                   | 36,0%                                   |
|            | Réponse clinique   | 63,5%                                   | 54,0%                                   |

Définitions : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Parmi les 52 patients qui ont reçu la dose élevée, les taux de rémission et de réponse cliniques à la semaine 52 ont été de 32,7 et 42,3 %, respectivement. Parmi les 50 patients qui ont reçu la dose faible, ils ont été de 30,0 et 32,0 %, respectivement.

Le taux de rémission clinique a été plus élevé chez les patients traités par l'adalimumab injectable qui n'avaient jamais reçu d'infliximab, comparativement à ceux qui en avaient déjà reçu (53,8 % vs 22,0 % et 38,5 % vs 24,0 % aux semaines 26 et 52, respectivement).

À la semaine 26, un pourcentage plus élevé de patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (dose élevée : 63,0 % [17/27]; dose faible : 44,0 % [11/25]) a obtenu une rémission clinique d'après le score PCDAI, comparativement aux patients chez qui le traitement par l'infliximab avait échoué (dose élevée : 16,0 % [4/25]; dose faible : 28,0 % [7/25]). À la semaine 52, un pourcentage plus élevé de patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (dose élevée : 44,4 % [12/27]; dose faible : 32,0 % [8/25]) a obtenu une rémission clinique d'après le score PCDAI, comparativement aux patients chez qui le traitement par l'infliximab avait échoué (dose élevée : 20,0 % [5/25]; dose faible : 28,0 % [7/25]).

Le score PCDAI médian initial des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab s'élevait à 37,5 (plage de 25,0 à 50,0) dans le cas de la dose élevée et à 37,5 (plage de 30,0 à 55,0) dans le cas de la dose faible. Le score PCDAI médian initial des patients chez qui le traitement par l'infliximab avait échoué s'élevait à 40,0 (plage de 32,5 à 62,5) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et à 40,0 (plage de 32,5 à 60,0) dans celui ayant reçu la dose faible.

Parmi les patients qui présentaient des fistules au début de l'étude, 55,6 % (5/9) des patients ayant reçu la dose élevée et 53,8 % (7/13) de ceux ayant reçu la dose faible avaient obtenu la fermeture de leurs fistules (définie comme la fermeture de toutes les fistules avec écoulement au début de l'étude à au moins 2 visites consécutives après le début de l'étude) à la semaine 26. Ils étaient 55,6 % (5/9) et 23,1 % (3/13), respectivement, à avoir obtenu la fermeture de leurs fistules à la semaine 52.

Pendant la phase à double insu, le taux d'abandon du traitement a été de 17,3 % (9/52) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et de 22,0 % (11/50) dans celui ayant reçu la dose faible.

## Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. L'efficacité de l'adalimumab injectable dans le traitement des adolescents atteints d'hidradénite suppurée (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) a été prédite par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques basées sur l'efficacité et la relation exposition-réponse démontrées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (voir **14 ESSAIS CLINIQUES, 14.5 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Adultes, Hidradénite suppurée**).

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

## Uvéite chez l'enfant

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

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab injectable ont été évaluées dans le cadre d'une étude comparative, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 90 enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive et dont la maladie s'est révélée réfractaire à un traitement par le MTX d'une durée d'au moins 12 semaines. Les participants ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 (pour recevoir de l'adalimumab injectable ou un placebo) et stratifiés par centre. Les patients ont reçu un placebo ou de l'adalimumab injectable à raison de 20 mg (poids < 30 kg) ou de 40 mg (poids ≥ 30 kg) toutes les 2 semaines en association avec leur dose habituelle de méthotrexate au début de l'étude pendant une période allant jusqu'à 18 mois.

L'administration en concomitance de doses stables de corticostéroïdes à action générale (équivalent à ≤ 0,2 mg/kg/jour de prednisolone) et topiques (maximum de 6 gouttes par jour) était autorisée à l'admission à l'étude, après quoi la posologie des corticostéroïdes topiques devait obligatoirement être réduite (maximum de 2 gouttes par jour) dans les 3 mois.

Le **Tableau 63** résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints d'uvéite.

**Tableau 63. Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité chez des enfants atteints d'uvéite**

| Étude    | Organisation de l'étude                                 | Posologie, voie d'administration et durée                                                 | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (plage)          | Sexe (% de femmes) |
|----------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|
| SYCAMORE | Étude comparative avec placebo et répartition aléatoire | Adalimumab injectable à dose fixe : 20 mg (poids corporel < 30 kg au début de l'étude) ou | 60                   | 9,07 ± 3,94 (3,04 à 17,97) | 78,3 %             |

| Étude | Organisation de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée                                                                                                                                  | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (plage)            | Sexe (% de femmes) |
|-------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|
|       | menée à double insu.    | 40 mg (poids corporel ≥ 30 kg au début de l'étude)<br>Placebo<br><br>Administration sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant une période pouvant aller à jusqu'à 18 mois | 30                   | 8,56 ± 3,79<br>(2,57 à 16,9) | 76,7 %             |

### Description de l'étude clinique

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

### Résultats de l'étude

#### Réponse Clinique

Comparativement au placebo, l'adalimumab injectable a prolongé le temps écoulé avant l'échec thérapeutique (**Figure 8** et **Tableau 64**). Ces résultats sont fondés sur la 2<sup>e</sup> analyse intermédiaire, qui a été réalisée après que 90 patients sur un échantillon total prévu de 114 ont été répartis de façon aléatoire.

**Tableau 64. Résultats de l'analyse du temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans l'étude sur l'uvéite chez l'enfant**

| Traitement/<br>motif de l'échec                                       | N  | Échec<br>n (%) | Temps<br>médian<br>écoulé<br>avant<br>l'échec<br>(semaines) <sup>a</sup> | RRI <sup>b</sup> | IC à<br>99,9 %<br>pour le<br>RRI <sup>b,c</sup> | Valeur<br><i>p</i> <sup>c,d</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|----|----------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Placebo                                                               | 30 | 18 (60,0)      | 24,1                                                                     | -                | -                                               | -                                 |
| Inflammation<br>du segment<br>antérieur ou<br>comorbidité<br>oculaire |    | 7 (23,3)       |                                                                          |                  |                                                 |                                   |

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

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

a. Estimée au moyen de la courbe de Kaplan-Meier.

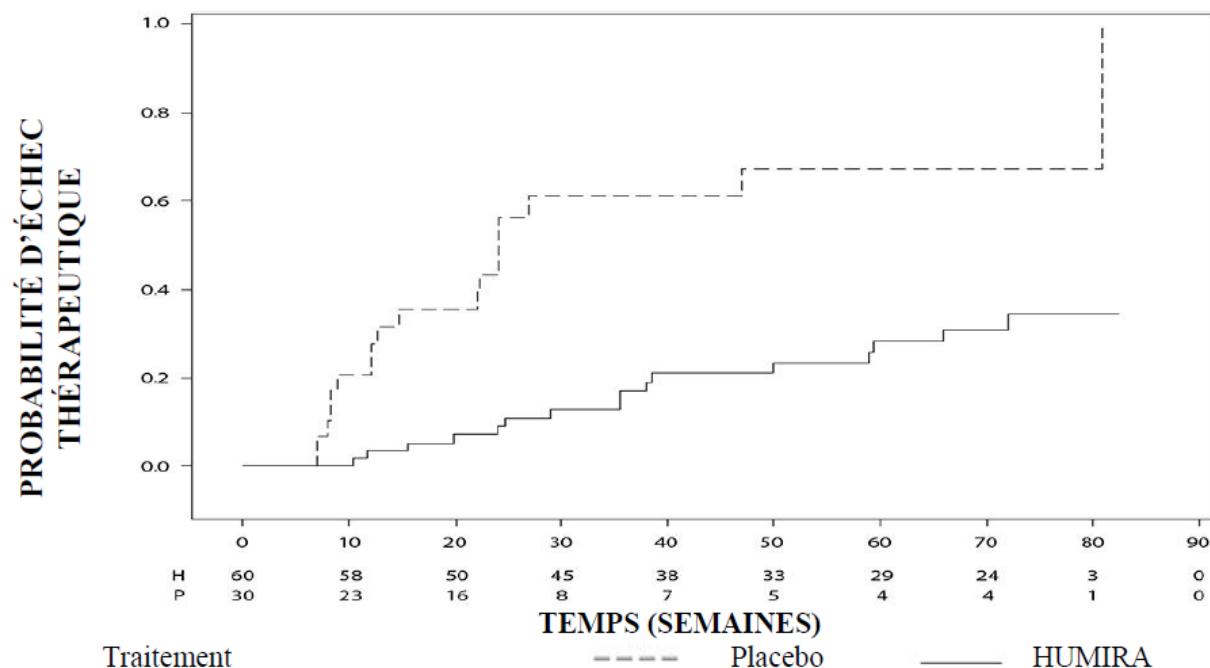
b. RRI de l'adalimumab injectable par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.

c. Un seuil de signification de 0,001 basé sur la règle d'interruption de Peto-Haybittle a été utilisé dans l'analyse intermédiaire.

d. Dérivée du test de Mantel-Haenszel.

e. Dans le cas de 1 patient recevant de l'adalimumab injectable, il y avait deux motifs d'échec thérapeutique (emploi concomitant de médicaments interdits et interruption provisoire du traitement à l'étude).

f. NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.



Remarque : P = Placebo (nombre à risque); H = Adalimumab injectable (nombre à risque).

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Méthodes et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité d'adalimumab injectable ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 93 enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12 points et sous-score endoscopique de 2 ou 3 points, confirmé par interprétation centralisée de l'endoscopie) qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance au traitement classique. Environ 16 % des participants à l'étude n'avaient pas répondu au traitement antérieur par un inhibiteur du TNF. Les patients qui recevaient des corticostéroïdes au moment de leur inscription étaient autorisés à arrêter progressivement ce traitement après la semaine 4.

Le Tableau 65 résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse.

**Tableau 65. Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab injectable chez des enfants atteints de colite ulcéreuse**

| No de l'étude | Organisation de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                              | Dose, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Sujets à l'étude (N) | Âge moyen (plage)           | Sexe (% de filles) |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|
| M11-290       | Phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, phase d'induction à double insu comparative avec placebo, phase d'entretien à double insu comparative avec placebo avant la modification 4, phase d'induction ouverte et phase d'entretien à double insu après la modification 4 | <p>Phase d'induction à double insu : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et à la semaine 1, 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6; groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et placebo correspondant à la semaine 1, 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6</p> <p>Phase d'induction ouverte : adalimumab à 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et à la semaine 1, à 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, à 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6</p> <p>Phase d'entretien : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) q 1 sem.</p> <p>Groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) q 2 sem.; placebo correspondant en alternance</p> <p>Groupe placebo (avant la modification 4)</p> | 93                   | 14.1 ± 2.99 years (5 to 17) | 54.8               |

| No de l'étude | Organisation de l'étude | Dose, voie d'administration et durée | Sujets à l'étude (N) | Âge moyen (plage) | Sexe (% de filles) |
|---------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
|               |                         | Sous-cutanée                         |                      |                   |                    |
|               |                         | 52 semaines                          |                      |                   |                    |

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

Durant la phase d'induction de l'étude, 77 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 3:2 pour recevoir le traitement par l'adalimumab en double insu à raison d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à raison de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2, ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2. Les 2 groupes ont reçu 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6. Après une modification du plan de l'étude, les 16 patients restants inscrits à la phase d'induction ont reçu le traitement d'induction par l'adalimumab en mode ouvert à raison d'une dose de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

À la semaine 8, 62 patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel (définie comme une diminution  $\geq 2$  points et  $\geq 30$  % par rapport au début de l'étude) ont été à nouveau répartis de façon aléatoire et égale pour recevoir le traitement d'entretien en double insu à raison d'une dose de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Avant la modification du plan de l'étude, 12 autres patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo, mais n'ont pas été inclus dans l'analyse de confirmation de l'efficacité.

Les patients qui répondaient aux critères définissant la poussée de la maladie à la semaine 12 ou après la semaine 12 ont été répartis aléatoirement pour recevoir une nouvelle dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) ou de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) et ont continué de recevoir leur posologie respective pour le traitement d'entretien par la suite.

## **Résultats de l'étude**

### **Résultats relatifs à l'efficacité**

Les paramètres d'évaluation principaux conjoints de l'étude étaient la rémission clinique d'après le score Mayo partiel (définie comme un score Mayo partiel  $\leq 2$  sans sous-score individuel  $> 1$ ) à la semaine 8 et la rémission clinique d'après le score Mayo total (définie comme un score Mayo  $\leq 2$  sans sous-score individuel  $> 1$ ) à la semaine 52 chez les patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel à la semaine 8.

Les taux de rémission clinique d'après le score Mayo partiel obtenus à la semaine 8 dans chacun des 2 groupes ayant reçu un traitement d'induction par Humira en double insu et ces taux dans ces 2 groupes combinés ont été comparés aux taux obtenus chez les témoins externes ayant reçu le placebo (**Tableau 66**).

**Tableau 66. Rémission clinique d'après le score Mayo partiel à la semaine 8**

|                    | <b>Placebo<br/>(témoins<br/>externes)</b> | <b>Adalimumab<br/>injectable <sup>a</sup><br/>Maximum de 160<br/>mg à la semaine<br/>0/placebo à la<br/>semaine 1</b> | <b>Adalimumab<br/>injectable <sup>b, c</sup><br/>Maximum de 160<br/>mg aux semaines 0<br/>et 1</b> | <b>Groupes combinés<br/>- traitement<br/>Adalimumab<br/>injectable</b> |
|--------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Rémission clinique | 19,83%                                    | 13/30 (43,3%)                                                                                                         | 28/47 (59,6%) <sup>d</sup>                                                                         | 41/77 (53,2%) <sup>d</sup>                                             |

<sup>a</sup> Adalimumab injectable à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1 et Humira à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

<sup>b</sup> Adalimumab injectable à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

<sup>c</sup> Ne comprend pas la dose d'induction d'adalimumab injectable en mode ouvert à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

<sup>d</sup> Signification statistique vs le placebo (témoins externes).

Remarque 1 : Les 2 groupes de traitement d'induction ont reçu 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6.

Remarque 2 : Les patients pour lesquels des valeurs étaient manquantes à la semaine 8 ont été considérés comme n'ayant pas atteint les valeurs du paramètre d'évaluation.

À la semaine 52, la rémission clinique d'après le score Mayo total, la réponse clinique d'après le score Mayo total (définie comme une diminution du score Mayo  $\geq 3$  points et  $\geq 30$  % par rapport au début de l'étude) et la cicatrisation de la muqueuse d'après le score Mayo total (définie comme un score endoscopique  $\leq 1$ ) ont été évaluées chez les patients ayant répondu au traitement à la semaine 8. La rémission clinique d'après le score Mayo total a également été évaluée chez les patients en rémission à la semaine 8. Ces paramètres ont été évalués chez les patients ayant reçu Humira en double insu à raison d'une dose d'entretien maximale de 40 mg (0,6 mg/kg) administrée toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Ces paramètres ont également été évalués dans les groupes combinés ayant reçu un traitement d'entretien en double insu (Tableau 67).

**Tableau 67. Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 52**

|                                                                                     | <b>Placebo<br/>(témoins<br/>externes)</b> | <b>Adalimumab<br/>injectable <sup>a</sup><br/>Maximum de<br/>40 mg<br/>toutes les 2<br/>semaines</b> | <b>Adalimumab<br/>injectable <sup>b</sup><br/>Maximum de<br/>40 mg<br/>toutes les<br/>semaines</b> | <b>Groupes<br/>combinés -<br/>traitement<br/>d'entretien<br/>par<br/>adalimumab<br/>injectable</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rémission clinique chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8 | 18,37%                                    | 9/31 (29,0%)                                                                                         | 14/31 (45,2%) <sup>c</sup>                                                                         | 23/62 (37,1%) <sup>c</sup>                                                                         |
| Réponse clinique chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8   | 26,10%                                    | 19/31 (61,3%) <sup>c</sup>                                                                           | 21/31 (67,7%) <sup>c</sup>                                                                         | 40/62 (64,5%) <sup>c</sup>                                                                         |

|                                                                                                | <b>Placebo<br/>(témoins<br/>externes)</b> | <b>Adalimumab<br/>injectable <sup>a</sup><br/><br/>Maximum de<br/>40 mg<br/><br/>toutes les 2<br/>semaines</b> | <b>Adalimumab<br/>injectable <sup>b</sup><br/><br/>Maximum de<br/>40 mg<br/>toutes les<br/>semaines</b> | <b>Groupes<br/>combinés -<br/>traitement<br/>d'entretien<br/>par<br/>adalimumab<br/>injectable</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8  | 22,03%                                    | 12/31 (38,7%)                                                                                                  | 16/31 (51,6%) <sup>c</sup>                                                                              | 28/62 (45,2%) <sup>c</sup>                                                                         |
| Rémission clinique chez les patients en rémission d'après le score Mayo partiel à la semaine 8 | 14,79%                                    | 9/21 (42,9%)                                                                                                   | 10/22 (45,5%) <sup>c</sup>                                                                              | 19/43 (44,2%) <sup>c</sup>                                                                         |

<sup>a</sup> Adalimumab injectable à 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines.

<sup>b</sup> Adalimumab injectable à 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines.

<sup>c</sup> Signification statistique vs le placebo (témoins externes).

Remarque : Les patients pour lesquels des valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou répartis aléatoirement pour recevoir un second traitement d'induction ou le traitement d'entretien ont été considérés comme des non-répondeurs pour les paramètres évalués à la semaine 52.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUES

### 16.1 Pharmacologie et toxicologie non clinique comparative

#### 16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

La réponse pharmacodynamique à Hulio (adalimumab) (également appelé FKB327) et à l'adalimumab de référence (Humira®-UE et / ou Humira®-EU) a été comparée dans des études *in vitro* et *in vivo*.

#### Études *In vitro*

Les études pharmacologiques comparatives *in vitro* menées pour évaluer la similarité entre FKB327 et adalimumab (Humira®-EU) ont été choisies selon la compréhension primaire du mécanisme d'action de l'adalimumab. Les études menées comprennent l'affinité de liaison aux TNF- $\alpha$  solubles, les TNF- $\alpha$  liés aux membranes, les récepteurs Fc $\gamma$ , FcRn et C1q, la neutralisation de la cytotoxicité induite par les TNF- $\alpha$  solubles, l'induction de l'apoptose, ADCC, CDC et l'inhibition de prolifération cellulaire des réactions mixtes des lymphocytes, causées par l'induction de macrophages réglemmentaires. Tant individuellement que dans leur ensemble, ces études ont démontré la similitude entre FKB327 et adalimumab. Une étude comparative *in vitro* entre Humira®-EU et Humira®-UE a également été réalisée avec des résultats confirmant leur similitude.

## Études *in vivo*

Une étude comparative *in vivo* avec FKB327 et adalimumab (Humira®-UE) dans un modèle arthritique de souris dans lequel les animaux expriment un transgène TNF- $\alpha$  humain (souris TTg). Les souris transgéniques ont développé des symptômes d'arthrite avec l'âge. Les souris ont reçu par injection sous-cutanée de FKB327 ou adalimumab à des doses de 1 ou 10 mg/kg une fois par semaine à partir de l'âge de 7 semaines jusqu'à l'âge de 11 semaines et comparées à des souris non traitées. FKB327 et adalimumab ont réduit le score arthritique par des valeurs semblables pour toutes les doses testées.

### 16.1.2 Toxicologie comparative

Une étude toxicologique comparative, à dose répétée, a été menée selon les BPL sur des macaques de Buffon avec FKB327 et l'adalimumab (Humira®-UE). Dans cette étude, les singes ont reçu un placebo témoin ou 30 mg/kg de FKB327 ou 30 mg/kg d'adalimumab en tant que dose sous-cutanée une fois par semaine pendant 4 semaines, suivis d'une période de récupération de 8 semaines. Un profil de toxicité similaire a été établi pour le FKB327 et l'adalimumab de référence chez le singe cynomolgus sans effets indésirables systémiques et aucune nouvelle toxicité identifiée pour le FKB327 par rapport à l'adalimumab de référence. Une très légère infiltration de cellules mononucléées au site d'injection a été observée avec FKB327 mais pas avec l'adalimumab. Cette constatation était entièrement réversible à la fin de la période de récupération de 8 semaines. La toxicocinétique n'a montré aucune différence claire d'exposition systémique entre les groupes FKB327 et adalimumab. Dans le groupe FKB327, un singe était positif pour les anticorps anti-médicament alors qu'aucun singe n'était positif dans le groupe adalimumab.

Hulio contient l'excipient MSG pour lequel aucune étude de toxicité juvénile ou de toxicité chronique à doses répétées n'a été menée par voie sous-cutanée.

## 16.2 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë – Dose unique

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

Durant une des études menées sur la souris, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg) ou d'excipient témoin (solution physiologique avec tampon phosphate ou PBS) dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection, puis sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 mL/kg et en administrant la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les souris traitées et témoins. L'examen morphopathologique n'a mis au jour aucune altération pertinente sur le plan toxicologique. La dose létale minimale d'adalimumab est supérieure à 898 mg/kg chez la souris.

Dans le cadre d'une deuxième étude de toxicité menée chez la souris, on a également exploré la formation d'AMAH. Cette étude comprenait 4 groupes de souris (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont reçu par voie intraveineuse une dose unique d'excipient (PBS) ou d'adalimumab, à raison de 1,6, 16 ou 786 mg/kg (lot AFP603). On a surveillé l'apparition de signes cliniques, surtout ceux qui touchent le pelage. On a effectué des prélèvements sanguins avant le traitement, puis les 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> semaines après l'administration afin d'effectuer le dosage plasmatique de l'adalimumab par technique ELISA et de détecter la formation d'AMAH grâce à 2 techniques ELISA différentes. À la fin de l'étude, on a sacrifié tous les animaux pour mener un examen macroscopique. La rate et la peau ont fait l'objet d'un examen histopathologique.

Le traitement par l'adalimumab n'a pas eu d'effet sur la conduite générale des souris et le gain pondéral. Une souris mâle qui avait reçu la dose de 1,6 mg/kg est morte pendant le prélèvement sanguin effectué le 13<sup>e</sup> jour sous anesthésie à l'halothane. On a jugé que la mort de cet animal était liée à l'anesthésie et non à l'administration d'adalimumab. Chez toutes les femelles qui avaient reçu la dose de 1,6 mg/kg et 4 des 5 femelles témoins, on a observé une chute locale du poil dans la région naso-labiale entraînant la perte des vibrisses à partir de la 5<sup>e</sup> semaine. Ces résultats indiquent que la chute des poils n'est pas liée à l'administration d'adalimumab puisqu'elle est survenue également chez les animaux témoins.

On a tracé la courbe des concentrations plasmatiques d'adalimumab chez une souris de chaque groupe. Dans le groupe témoin et le groupe traité à raison de 1,6 mg/kg, la concentration plasmatique d'adalimumab était invariablement inférieure à 0,6 mcg/mL, tandis qu'elle a atteint 70 mcg/mL à la 3<sup>e</sup> semaine dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; après la 5<sup>e</sup> semaine, l'adalimumab était indécélable dans ce dernier groupe. Dans celui qui avait reçu la dose de 786 mg/kg, on a relevé des concentrations atteignant 484 mcg/mL à la 3<sup>e</sup> semaine et l'adalimumab est demeuré décelable en quantité mesurable jusqu'à 9 semaines après l'injection.

On a également évalué le délai de formation des AMAH chez une souris de chaque groupe. Les AMAH sont restés indécélables chez la souris témoin et dans tout échantillon prélevé avant d'adalimumab. Grâce à une technique de dosage en double sandwich (à double antigène) (appelée MAHA-1 assay dans le rapport en anglais) sensible à l'effet inhibiteur de l'adalimumab dans le sang, on a décelé des AMAH dès la 5<sup>e</sup> semaine chez la souris traitée à raison de 1,6 mg/kg mais pas avant la 11<sup>e</sup> semaine chez celle qui avait reçu la dose de 16 mg/kg, tandis que les AMAH sont restés indécélables durant toute l'étude chez la souris traitée à raison de 786 mg/kg, situation que l'on a attribuée à l'effet d'interférence du taux élevé d'adalimumab circulant. Le recours à une technique d'immunocapture directe (technique en sandwich, appelée MAHA-2 assay dans le rapport en anglais) moins sujette à ce type d'interférence a permis de détecter des AMAH à partir de la 5<sup>e</sup> semaine chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et des 9<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> semaines chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. Une fois le comportement cinétique et les titres établis chez la souris échantillon de chaque groupe, on a analysé les AMAH à une dilution de 1:1000 la 5<sup>e</sup> semaine chez toutes les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et par immunocapture directe à la 13<sup>e</sup> semaine chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. La détection d'AMAH dans tous les échantillons indique que ces anticorps s'étaient formés chez toutes les souris traitées après l'injection intraveineuse d'une dose unique d'adalimumab.

Durant l'étude menée chez le rat, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg; lot AF601 « Ex pool ») ou d'excipient témoin (PBS) dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après

l'injection, puis sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 mL/kg et en administrant la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les rats traités et témoins. À l'autopsie, on a observé une splénomégalie légère ou modérée chez 3 mâles traités à raison de 898 mg/kg, et une légère splénomégalie chez 3 rats témoins. L'examen histopathologique des rates hypertrophiées a mis au jour une hématopoïèse extramédullaire modérée ou marquée. Ces altérations n'ont pas été imputées à l'administration d'adalimumab puisqu'elles sont survenues également chez des animaux témoins.

En résumé, l'adalimumab est bien toléré même à la plus forte dose qui puisse techniquement être employée et la dose létale minimale injectée en dose unique est supérieure à 898 mg/kg chez la souris et le rat. L'adalimumab est immunogène chez la souris après l'injection intraveineuse d'une dose unique.

### **Toxicité chronique – Doses multiples**

#### **Souris (étude de 4 semaines)**

Dans le cadre d'une étude de toxicité de 4 semaines, les souris ont été réparties aléatoirement dans 3 groupes. La plus forte dose administrée était 16 fois plus élevée que la dose maximale de 10 mg/kg employée pendant les premières études cliniques.

Les souris ont reçu par voie intraveineuse l'excipient témoin (PBS) ou de l'adalimumab (lot AFP603) 1 fois par semaine, les jours 1, 8, 15, 22 et 29. Le 30<sup>e</sup> jour, on a sacrifié le principal groupe étudié, tandis qu'on laissait un autre groupe récupérer (groupe de récupération) pendant 4 semaines après la dernière injection. On a examiné les souris au moins 1 fois par jour afin de déceler des signes cliniques liés au traitement. On a noté le poids corporel et la consommation d'aliments 1 fois par semaine. Sous anesthésie légère à l'éther, on a prélevé des échantillons sanguins (0,3 mL) dans le plexus veineux rétro-orbital de souris du groupe principal (30<sup>e</sup> jour) et du groupe de récupération (30<sup>e</sup> et 57<sup>e</sup> jours) sélectionnées en vue des analyses hématologiques, du bilan biochimique clinique et de l'étude de l'immunogénicité.

On n'a observé aucun signe clinique de toxicité ni altération du comportement liés au traitement. Le poids corporel et le gain pondéral sont restés dans la même fourchette chez les animaux traités et témoins pendant les périodes de traitement et de récupération.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique fondée sur les taux d'adalimumab dans les sérums regroupés, l'administration hebdomadaire de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg d'adalimumab par voie intraveineuse aux souris pendant 4 semaines se traduit par l'élévation de la  $C_{max}$  et des valeurs de l'ASC ( $C_{max}$  : 1193, 1528, 4231 mcg/mL chez les mâles, 794, 2069, 5028 mcg/mL chez les femelles; ASC : 66 782, 104 612, 190 342 mcg·h/mL chez les mâles, 81 598, 120 693, 240 366 mcg·h/mL chez les femelles). La demi-vie terminale était un peu plus courte chez les souris mâles que chez les souris femelles (de 97 à 112 heures et de 134 à 259 heures respectivement). L'ASC a augmenté de manière un peu moins que proportionnelle à la dose et était un peu plus grande chez les femelles. Il faut cependant remarquer la grande variabilité des données.

À partir du 8<sup>e</sup> jour après la 1<sup>re</sup> administration, on a observé la formation d'AMAH en quantité

significative chez les souris des 2 sexes dans tous les groupes traités. Le titre des AMAH a augmenté avec l'administration des doses suivantes. Des différences significatives ont été relevées entre les groupes qui recevaient les doses de 32,0 et 70,9 mg/kg ( $p < 0,01$ ) et entre les groupes traités à raison de 32,0 et 157,2 mg/kg ( $p < 0,01$ ), mais pas entre les groupes qui recevaient respectivement les 2 plus fortes doses ( $p > 0,05$ ). Cette observation indique que l'on a détecté des AMAH après l'administration du produit à toutes les doses. Il est impossible d'établir si les différences observées après l'emploi de doses différentes sont dues à des interférences touchant le dosage des titres ou à de véritables différences d'immunogénicité.

### **Singe (étude de 4 semaines)**

On a évalué le pouvoir toxique de l'adalimumab chez le macaque de Buffon dans le cadre d'une étude de 4 semaines. En tout, 32 singes (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes et ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab (lot AFP603) à raison de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg par injection intraveineuse (veine saphène interne de la patte postérieure droite ou gauche). L'adalimumab et l'excipient ont été injectés une fois par semaine à 5 reprises, les 1<sup>er</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup>, 22<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> jours.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique, la  $C_{max}$  plasmatique et l'ASC relatives à l'adalimumab augmentent en proportion de la dose. Le volume de distribution centrale ( $V_c = \text{dose}/C_{(0)}$ ) s'élevait à  $39,7 \pm 7,9$  mL/kg (moyenne  $\pm$  écart-type). Les ASC consécutives à l'administration de doses uniques de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg s'établissaient respectivement à  $201\,317 \pm 88\,835$ ,  $359\,667 \pm 127\,283$  et  $808\,900 \pm 200\,581$  mcg•h/mL. La demi-vie terminale s'établissait à  $13,5 \pm 4,6$  jours et la clairance, à  $0,20 \pm 0,07$  mL/h/kg. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance totale.

D'après les données immunohistochimiques, la population de cellules B CD21+ a baissé un peu dans les follicules de la rate des singes mâles traités à raison de 70,9 et 157,2 mg/kg. La coloration immunohistochimique du cytoplasme a permis de constater une baisse de la quantité d'IgG et d'IgM dans les centres germinatifs des follicules de la plupart des singes traités, peu importe la dose. On n'a pas observé de pareil changement dans les follicules des ganglions lymphatiques. Tous ces changements étaient très subtils et généralement réversibles. On les a donc considérés liés aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques. Aucun dépôt de complexes immuns n'a été trouvé dans les reins, les poumons, le foie, la peau, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, les muscles striés ou le cœur.

### **Singe (étude de 39 semaines)**

On a mené une étude de 39 semaines afin d'évaluer le pouvoir toxique de l'adalimumab et le caractère réversible de tout effet toxique chez des macaques de Buffon. En tout, 32 animaux (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes qui ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab à raison de 32, 82,9 ou 214,8 mg/kg par injection intraveineuse hebdomadaire dans la veine saphène interne, pendant 39 semaines (40 injections en tout).

On n'a observé aucune différence significative entre les groupes traités et témoin quant aux signes cliniques de toxicité, au comportement ou à la consommation d'aliments pendant le traitement et la période de récupération. Le poids corporel des animaux traités à raison de 32 et 82,9 mg/kg se comparait à celui des animaux témoins. L'administration de la plus forte dose s'est traduite par une légère baisse passagère du poids corporel à la 4<sup>e</sup> semaine de l'essai, mais les animaux avaient repris tout le poids perdu à partir de la 6<sup>e</sup> semaine. Le poids des

femelles qui avaient reçu cette même dose a baissé un peu à partir de la 2<sup>e</sup> semaine. Les différences de poids observées entre ces animaux et les animaux témoins n'atteignaient pas le seuil de signification ( $p \leq 0,01$ ) et la perte de poids se situait dans la fourchette normale de fluctuation.

L'examen des complexes immuns a révélé une diminution de l'expression antigénique des IgG et des IgM par les cellules dendritiques des follicules de la rate chez tous les singes traités. Par ailleurs, le nombre de cellules dendritiques avait diminué et celles-ci formaient un réseau moins dense que normalement. Parallèlement, la numération des plasmocytes porteurs d'IgG ou d'IgM avait légèrement augmenté dans tous les compartiments de la rate. On a jugé que ces altérations étaient liées aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques.

D'après les résultats de l'étude toxicocinétique exposés dans le rapport MPF/EBB 9741, les concentrations plasmatiques et l'ASC relatifs à l'adalimumab avaient augmenté à l'état d'équilibre. Cinq minutes après l'administration de la dernière dose de 32, 82,9 et 214,8 mg/kg d'adalimumab, les  $C_{max}$  (moyenne  $\pm$  écart-type) étaient de  $2731 \pm 467$ ,  $6527 \pm 2450$  et  $13\,563 \pm 1740$  mcg/mL, et les ASC, de  $304\,774 \pm 74\,634$ ,  $617\,368 \pm 233\,959$  et  $1\,299\,965 \pm 228\,114$  mcg•h/mL, respectivement. Les clairances correspondantes s'élevaient à  $0,11 \pm 0,04$ ,  $0,16 \pm 0,07$  et  $0,17 \pm 0,03$  mL/h/kg respectivement. La demi-vie terminale, évaluée à partir des données obtenues pendant la phase de récupération chez 2 mâles et 2 femelles, s'établissait à  $16,2 \pm 3,4$  jours. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance.

La distribution de l'adalimumab dans le compartiment vasculaire était importante dans les poumons, le foie et la peau après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg. Le cartilage des bronches a pris le colorant aux anticorps anti-adalimumab (AAA) chez plusieurs des singes traités à raison de 32 mg/kg ou plus. L'adalimumab a atteint le compartiment vasculaire de la membrane synoviale, surtout après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg mais aussi chez un mâle traité à raison de 82,9 mg/kg.

La plupart des altérations immunohistochimiques observées dans les reins, la rate et les poumons se sont révélées réversibles. Cependant, la population cellulaire du thymus, qui avait baissé chez les mâles, ne s'est rétablie qu'en partie, sans atteindre la densité observée chez les animaux témoins après la période de récupération de 20 semaines. L'adalimumab était indécélable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

### **Carcinogénicité**

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

### **Génotoxicité**

#### **Génotoxicité *in vitro***

On a étudié le pouvoir mutagène de l'adalimumab en menant le test d'Ames et l'essai de mutation inverse sur *Escherichia coli*. Ces tests visent à vérifier la capacité du produit testé à provoquer des mutations inverses dans certains loci bactériens. On a employé les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, de même que la souche WP2 uvrA d'*E. coli*. La concentration d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool ») s'élevait à 0, 20, 100,

500, 2500 et 5000 mcg par boîte de Petri, et il y avait 3 boîtes par concentration testée. Chaque test comportait également l'emploi de substances témoins à réaction positive et d'un excipient témoin (PBS). Le test d'Ames a été réalisé suivant la méthode standard (directe) et la méthode comportant une incubation préalable en présence ou en l'absence d'un activateur métabolique exogène (fraction S9 extraite du foie de rats traités par Aroclor 1254). Le résultat du test était jugé positif si la fréquence de mutation inverse était au moins 2 fois plus élevée dans les boîtes traitées que la fréquence spontanée observée dans les boîtes témoins (excipient témoin), si l'on pouvait établir un rapport dose-effet et que l'essai était reproductible.

En comparant les boîtes de Petri qui contenaient l'adalimumab à ceux qui contenaient l'excipient témoin, on n'a observé aucun effet bactériotoxique, comme la réduction de la croissance de fond des souches His<sup>-</sup> ou Trp<sup>-</sup> et la baisse du nombre de révertants His<sup>+</sup> ou Trp<sup>+</sup>. Le nombre de colonies mutantes n'a pas augmenté, peu importe les conditions expérimentales imposées aux souches de bactéries exposées au produit testé, tandis que l'on a observé la réaction attendue dans les boîtes témoins positifs et pas dans les boîtes témoins contenant l'excipient. Les résultats du test d'Ames et de l'essai de mutation inverse sur *E. coli* indiquent donc que l'adalimumab n'est pas mutagène.

### **Génotoxicité *in vivo***

On a étudié le pouvoir clastogène et antiméiotique de l'adalimumab administré en dose unique par voie intraveineuse en réalisant le test du micronoyau *in vivo* sur des souris NMRI. Les souris ont été réparties aléatoirement dans les 8 groupes suivants : 2 groupes témoins (excipient; 5 mâles et 5 femelles par groupe), 4 groupes expérimentaux (5 mâles et 5 femelles par groupe) et 2 groupes témoins positifs (5 mâles et 5 femelles par groupe). Elles ont reçu par voie intraveineuse une seule dose de l'excipient témoin (PBS); d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool »), à raison de 224,5, 449,0 ou 898 mg/kg (2 groupes à la plus forte dose); ou d'une de 2 substances témoins à pouvoir clastogène ou antiméiotique reconnu, la cyclophosphamide, à raison de 20 mg (2 mâles et 3 femelles), ou la vincristine, à raison de 0,15 mg/kg (3 mâles et 2 femelles). Toutes les souris ont été sacrifiées 24 h après le traitement, sauf une des souris du groupe témoin (excipient) et une autre du groupe expérimental ayant reçu 898 mg/kg, qui ont été sacrifiées 48 h après le traitement.

Les préparations de moelle osseuse sur lame ont été colorées à l'éosinate de bleu de méthylène, puis au Giemsa. L'examen microscopique des préparations visait les paramètres suivants : nombre d'érythrocytes polychromes (EPC), nombre d'EPC contenant des micronoyaux (MN), nombre d'érythrocytes normochromes (ENC), nombre d'ENC contenant des MN, nombre de petits MN et nombre de gros MN. Le rapport EPC : ENC a été calculé. Le résultat du test était jugé positif si les critères suivants étaient remplis : augmentation liée à la dose et significative du nombre d'EPC contenant des MN 24 et (ou) 48 h après l'administration du produit, et proportion de cellules contenant des MN dépassant les plages des valeurs observées chez les animaux témoins négatifs et des valeurs témoins historiques négatives.

On n'a pas observé de différence significative entre les groupes exposés à l'adalimumab et les groupes témoins négatifs quant au nombre d'EPC et d'ENC contenant des MN, peu importe l'intervalle entre le traitement et le sacrifice. Cependant, le pourcentage de petits MN dans les EPC des animaux exposés à la cyclophosphamide et le pourcentage de gros MN dans les EPC des animaux exposés à la vincristine ont augmenté significativement plus que dans le groupe témoin exposé à l'excipient. Le rapport entre les EPC et les ENC se situait dans la plage des valeurs témoins pour tous les groupes traités; ce résultat incite à conclure à une érythropoïèse normale.

Les résultats obtenus indiquent que l'adalimumab n'a pas d'effet clastogène ou antimitotique. De plus, l'emploi de l'adalimumab chez les souris NMRI n'a entraîné aucune inhibition de l'érythropoïèse.

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

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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE**

1. HUMIRA® (Solution, 40 mg dans 0,8 mL, 10 mg dans 0,1 mL, 20 mg dans 0,2 mL, 40 mg dans 0,4 mL and 80 mg dans 0,8 mL), n° de contrôle 239280, Monographie de produit, Corporation AbbVie. 16 septembre 2022.

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

**RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

Pr **HULIO®**

**Adalimumab injectable**

**20 mg dans 0,4 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée**

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Hulio et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Hulio.

Si votre enfant prend Hulio, l'information contenue dans ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS s'applique à lui également. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre Hulio. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

Hulio est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Humira®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

**Mises en garde et précautions importantes**

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par Hulio. L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, Hulio peut causer des effets secondaires graves, dont ceux décrits dans l'encadré ci-dessous.

- **Réactions allergiques :** Si vous avez/votre enfant a une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par Hulio, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** On a fait état de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab injectable. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la plupart étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab injectable n'est pas clair.
- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab injectable ou d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu de l'adalimumab injectable ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez votre médecin/le médecin de votre enfant si vous avez/votre enfant a une bosse ou une plaie

ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes plus gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez/votre enfant prend Hulio ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont l'adalimumab injectable; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des anti-TNF, le risque de lymphomes ou d'autres cancers peut être accru.

- **Symptômes pseudo-lupiques** : Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous présentez/votre enfant présente des douleurs à la poitrine qui ne s'en vont pas, de l'essoufflement, des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement. Il se peut que votre médecin/le médecin de votre enfant décide d'interrompre le traitement.
- **Maladies du système nerveux** : Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab injectable ou d'autres anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves** : Dans de rares cas, des patients qui prenaient de l'adalimumab injectable ou d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, et des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (état septique). Les causes de l'infection étaient notamment la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui apparaît habituellement après avoir mangé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*), et de très rares cas de récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins** : On a observé dans certains cas une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez/votre enfant présente des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin/le médecin de votre enfant sans tarder.

## Pourquoi Hulio est-il utilisé?

Hulio est un médicament qu'on emploie pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;

- les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et qui n'ont pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire de la peau chronique, douloureuse et évolutive, qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aîne.
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Hulio pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéïte, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive Hulio. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou si vous souffrez/votre enfant souffre de la maladie de Crohn, vous recevrez/votre enfant recevra d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas/votre enfant ne répond pas de façon satisfaisante à ces médicaments, on vous prescrira/lui prescrira Hulio pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

### **Comment Hulio agit-il?**

Hulio 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. Hulio 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, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée 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 de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les tissus osseux, cartilagineux et articulaires, dans les tissus du tube digestif et au niveau de la peau. En se liant au TNF alpha, Hulio réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Hulio aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider/aider votre enfant à mener les activités quotidiennes (comme s'habiller, marcher et monter un escalier) et peut aider à empêcher que les dommages aux os et aux articulations ne s'étendent davantage. En outre, Hulio contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleurs abdominales et diarrhée). Hulio peut aider à favoriser une croissance et un développement pubertaire normaux et améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). Hulio peut également aider à améliorer la productivité au

travail et normaliser les activités des personnes qui s'occupent d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

Hulio est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hydradénite suppurée.

Hulio aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

Hulio aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Hulio peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Hulio peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez/votre enfant souffre déjà.

### **Quels sont les ingrédients d'Hulio?**

Ingrédient médicinal : adalimumab

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique dilué, méthionine, glutamate monosodique, polysorbate 80, sorbitol et eau pour injection (distillée)

### **Hulio est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

- Stylo de 1 mL à usage unique, contenant 40 mg d'adalimumab injectable dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).
- Seringue de verre de 1 mL préremplie et à usage unique, contenant 40 mg d'adalimumab injectable dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).
- Seringue de verre de 1 mL préremplie et à usage unique, contenant 20 mg d'adalimumab injectable dans 0,4 mL de solution stérile (50 mg/mL).

Aucune des composantes de l'emballage n'est faite de latex de caoutchouc naturel.

### **Ne prenez pas Hulio si :**

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre HULIO dans les cas suivants :

- Vous êtes (ou votre enfant est) allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition d'Hulio (voir la section « **Quels sont les ingrédients d'Hulio** »).
- Vous avez (ou votre enfant a) 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 l'organisme (état septique).
- Vous souffrez (ou votre enfant souffre) d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

**Consultez votre médecin ou pharmacien (ou le médecin ou pharmacien de votre enfant) avant de prendre (ou que votre enfant prenne) Hulio, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez tous vos problèmes de santé (ou ceux de votre enfant), notamment :**

- vous souffrez ou avez souffert/votre enfant souffre ou a souffert d'une infection, peu importe

le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (comme une coupure ou une plaie ouverte) ou celles qui touchent tout le corps (comme la grippe). Le fait d'avoir une infection peut vous exposer/exposer votre enfant au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par Hulio. Dans le doute, parlez-en à votre médecin/au médecin de votre enfant;

- vous présentez/votre enfant présente des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons);
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents de tuberculose ou vous avez/votre enfant a été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement. Votre médecin/le médecin de votre enfant devra vous examiner/l'examiner et réaliser un test cutané;
- vous avez/votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections, comme la tuberculose, l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou des infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peut s'attaquer aux poumons ou à d'autres régions du corps. Si vous prenez/votre enfant prend Hulio, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé/que votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin/au médecin de votre enfant;
- vous avez/votre enfant a déjà présenté une lésion hépatique ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou vous êtes/votre enfant est à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez/votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Hulio;
- vous avez/votre enfant a des engourdissements ou des picotements, ou vous avez souffert ou souffrez/votre enfant a souffert ou souffre actuellement d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous souffrez ou avez déjà souffert/votre enfant souffre ou a déjà souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous devez/votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante;
- vous devez/votre enfant doit recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Hulio, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices en cours;
- vous prenez/votre enfant prend d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis ou une autre maladie. Vous pouvez prendre/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Hulio. Vous devez informer votre médecin/le médecin de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez/que votre enfant prend (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Hulio;
- vous prenez/votre enfant prend d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été/lui ont été prescrits par votre médecin/son médecin ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre/lui a dit qu'il pouvait les prendre pendant votre/son traitement par Hulio. Vous devez informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez/que prend votre

enfant pour d'autres maladies avant que vous ne commenciez/qu'il ne commence à prendre Hulio;

- vous prenez/votre enfant prend des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir/votre enfant est enceinte ou pourrait le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter/votre enfant allaite ou prévoit allaiter.

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

#### **Autres mises en garde à connaître :**

Si vous avez (ou si votre enfant a) été traitée avec Hulio durant une grossesse, le risque d'infection chez le nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ cinq mois suivant la dernière dose d'Hulio administrée pendant la grossesse. Il est important que vous informiez votre médecin / le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez (ou que votre enfant a) utilisé Hulio pendant la grossesse, afin qu'il puisse déterminer quand vous / le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

**Informez votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant) de tous les produits de santé que vous prenez (ou que votre enfant prend) : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Hulio :**

**Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Hulio avec :**

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel®, Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia®);
- l'anakinra (Kineret®).

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant.

#### **Comment prendre Hulio :**

Hulio est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

#### **Dose habituelle :**

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

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

**Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :**

- patient pesant 10 à moins de 30 kg : la posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg administrés toutes les 2 semaines;
- patient pesant 30 kg ou plus : la posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg administrés

toutes les 2 semaines.

Des seringues préremplies de 20 mg sont également offertes pour les patients qui ne doivent pas recevoir la pleine dose de 40 mg d'Hulio.

**Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse :**

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant 2 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 d'hidradénite suppurée :**

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

**Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéïte :**

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg, suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

**Enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints 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 4 injections de 40 mg le même jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, le traitement d'entretien est de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (administrée en 1 seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

**Adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus atteints d'hidradénite suppurée :**

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

**Enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte :**

- Enfant pesant moins de 30 kg : la dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.

- Enfant pesant 30 kg et plus : la dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

### **Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse :**

- Enfants pesant moins de 40 kg : la posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.
- Enfants pesant 40 kg ou plus : la posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Hulio, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez/votre enfant oublie une injection, injectez la dose dès que vous vous rendez/votre enfant se rend compte de l'oubli. Par la suite, injectez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

### **Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec Hulio?**

En prenant Hulio, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter les Mises en garde et précautions.

Comme tous les médicaments, Hulio peut provoquer des effets secondaires. La plupart de ces effets secondaires sont d'intensité légère à modérée, mais certains peuvent être graves et nécessiter une intervention médicale.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant tout de suite :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant dès que possible :

- signes d'infection tels que la fièvre, un malaise, une plaie, des troubles dentaires ou une sensation de brûlure en urinant;
- sensation de faiblesse ou fatigue;
- toux;
- picotements;
- engourdissements;
- vision double;
- faiblesse dans les bras ou les jambes;
- douleur, enflure ou rougeur aux bras ou aux jambes;
- bosse ou plaie ouverte qui ne guérit pas;
- plaques rouges et squameuses (écailleuses) ou bosses remplies de pus : peuvent indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection cutanée;
- alopecie (chute des cheveux);
- changements dans la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre                                                                            |                                                  |                   |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Symptôme ou effet                                                                                                         | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|                                                                                                                           | Uniquement si l'effet est sévère                 | Dans tous les cas |                                                                       |
| TRÈS COURANT                                                                                                              |                                                  |                   |                                                                       |
| Réaction au point d'injection                                                                                             |                                                  | ✓                 |                                                                       |
| COURANT                                                                                                                   |                                                  |                   |                                                                       |
| Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge                                                                     |                                                  | ✓                 |                                                                       |
| Maux de tête                                                                                                              | ✓                                                |                   |                                                                       |
| Éruption cutanée                                                                                                          |                                                  | ✓                 |                                                                       |
| Nausées                                                                                                                   |                                                  | ✓                 |                                                                       |
| Pneumonie                                                                                                                 |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |
| Fièvre                                                                                                                    |                                                  | ✓                 |                                                                       |
| Douleur abdominale                                                                                                        | ✓                                                |                   |                                                                       |
| RARES                                                                                                                     |                                                  |                   |                                                                       |
| Tuberculose                                                                                                               |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |
| Autres infections graves                                                                                                  |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |
| Troubles neurologiques                                                                                                    |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |
| Appendicite                                                                                                               |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |
| Caillots sanguins : douleurs à l'abdomen, douleurs à la poitrine, douleurs aux jambes ou aux bras avec rougeur et enflure |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre                                                 |                                                  |                   |                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Symptôme ou effet                                                                              | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|                                                                                                | Uniquement si l'effet est sévère                 | Dans tous les cas |                                                                       |
| Infection de la vessie (douleur en urinant)                                                    |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |
| Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleurs à l'abdomen, fatigue) |                                                  | ✓                 | ✓                                                                     |

Si vous présentez (ou si votre enfant présente) un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes (ou à celles de votre enfant), parlez-en à votre professionnel de la santé (ou à celui de votre enfant).

### Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez/votre enfant a des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes/votre enfant est atteint, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant 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 dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**. Si vous avez des inquiétudes au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Ne prenez pas ce médicament/votre enfant ne doit pas prendre ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-844-596-9526.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### Conservation :

N'utilisez pas le produit après la date de péremption. HULIO doit être réfrigéré entre 2 °C et 8 °C. **NE CONGELEZ PAS.** N'utilisez pas le produit s'il a été congelé, même une fois dégelé.

Conservez dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration pour protéger le produit de la lumière.

Au besoin, par exemple, lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver Hulio à la température ambiante [température maximale de 25 °C (77 °F)] pendant une période ne dépassant pas 56 jours pour 20 mg dans 0,4 mL de solution stérile et jusqu'à 56 jours pour 40 mg dans 0,8 mL de solution stérile, à l'abri de la lumière. Vous devez jeter Hulio s'il n'est pas utilisé à l'intérieur de cette période. Il est recommandé de prendre note de la date à laquelle vous avez sorti Hulio du réfrigérateur dans les espaces pourvus à cet effet sur la boîte et le plateau de dose.

Ne conservez pas Hulio dans des conditions de froid ou de chaleur extrême.

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

**Pour en savoir davantage au sujet de Hulio, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); en appelant le 1-833-986-1468 ou [medical.informationCanada@biocon.com](mailto:medical.informationCanada@biocon.com)

**Mode d'emploi :**

Les paragraphes suivants expliquent la manière de s'injecter Hulio. Veuillez lire ces instructions attentivement et en suivre toutes les étapes. Votre médecin/le médecin de votre enfant ou son assistant vous montrera la technique d'injection. Ne tentez pas d'injecter Hulio tant que vous ne serez pas sûr de bien comprendre comment préparer et pratiquer l'injection. Après une démonstration de la bonne technique d'injection, vous ou une autre personne (p. ex., un professionnel de la santé, un membre de votre famille ou un ami) pourrez administrer l'injection.

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

**Stylo Hulio**

**Rassemblez le matériel pour injection**

Trouvez un endroit tranquille muni d'une surface de travail plane, propre et bien éclairée et rassemblez tout le matériel nécessaire pour vous faire ou recevoir une injection.

**Le matériel dont vous aurez besoin :**

- **1 stylo**  
(sorti du réfrigérateur 30 minutes avant le moment prévu pour l'injection pour que le stylo soit à la température ambiante au moment de l'injection)
- **1 tampon imbibé d'alcool**
- **1 collecteur d'aiguilles**  
(ou un contenant résistant aux perforations)  
(non inclus dans la boîte de Hulio)

- **compresse de gaze (ou tampon d'ouate)**  
(non inclus dans la boîte de Hulio)

Si vous n'avez pas tout ce qu'il faut pour vous faire une injection, visitez ou appelez votre pharmacien.

## Préparez le stylo



**Laissez le stylo atteindre la température ambiante. Trente (30) minutes avant l'administration, retirez un plateau doseur contenant un stylo de la boîte au réfrigérateur. Retirez le stylo du plateau doseur.**

**Ne pas** agiter le stylo.

**N'utilisez pas** le stylo s'il a été exposé à la lumière directe du soleil.

**N'utilisez pas** de sources de chaleur externes comme de l'eau tiède pour réchauffer le stylo.

**Ne remettez pas** le stylo dans le réfrigérateur une fois qu'il a atteint la température ambiante.

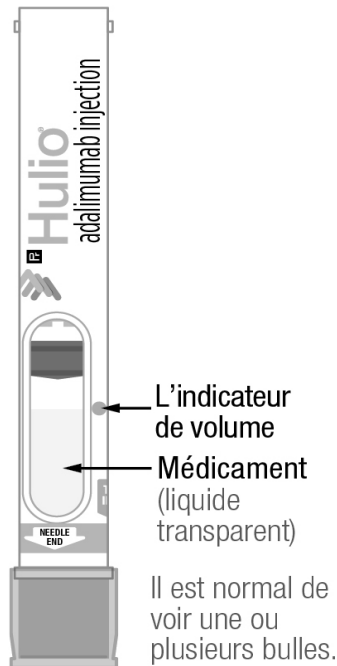


**Vérifier la date de péremption imprimée sur le stylo.**

**N'utilisez pas** le stylo après la date de péremption.

**Vérifiez la fenêtre de visualisation pour vous assurer que :**

- **L'indicateur de volume indique une dose complète de médicament.** Vous pourriez devoir agiter légèrement le stylo pour voir le liquide.
- **Le médicament est limpide à légèrement opalescent, d'incolore à brun pâle-jaunâtre et ne présente aucune particule.**



**N'utilisez pas** le stylo si le médicament n'atteint pas la marque de l'indicateur de volume. Utilisez un autre stylo et/ou communiquez avec votre professionnel de la santé.

**N'utilisez pas** le stylo si la solution est brouillée, décolorée ou s'il y a présence de particules.

#### **Choisissez et préparez de point d'injection**

**Votre professionnel de la santé devrait vous montrer les bonnes techniques de points d'injection.**

**Les points d'injection recommandés pour les injections sous-cutanées (sous la peau) sont :**

- le devant des cuisses, ou
- l'abdomen

**Ne pas** utiliser la région de la peau se situant à moins de 2 pouces du nombril.

**Vous devez faire la rotation et changer de point d'injection chaque fois.**

Restez à au moins 1 pouce du point d'injection précédent.

**Ne pas** injecter sur une zone où la peau est tendre, meurtrie, rougeie, durcie, marquée ou s'il y a

vergeture.

Si vous souffrez de psoriasis, **ne pas** injecter si la peau est boursoufflée, épaissie, rougie ou écailleuse ou en cas de lésions.

**Ne pas** injecter à travers les vêtements. Dégagez la peau de tout vêtement qui pourrait interférer avec le point d'injection.

**1**

**Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.**

**2**

**Nettoyez le point d'injection choisi avec un tampon imbibé d'alcool.**

Attendez qu'il sèche, ne soufflez pas dessus.

**Ne pas** toucher à ce point d'injection jusqu'à ce que vous receviez l'injection



## Donnez l'injection



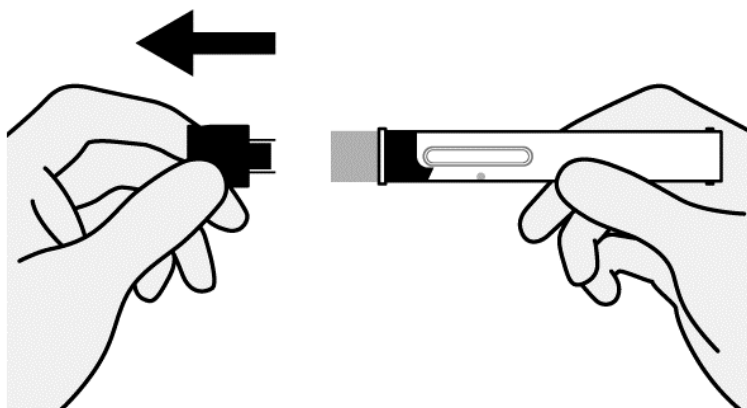
**ATTENTION :** Le processus d'injection doit être complété sans interruption.  
Lisez d'abord toutes les étapes avant de commencer l'injection.

### POSOLOGIE :

Utilisez un stylo pour une dose.

## ÉTAPE 1

Enlevez le bouchon



**Tirez, sans tourner, pour enlever le capuchon du stylo.**

Quelques gouttes de liquide pourraient s'échapper de l'aiguille; c'est normal.

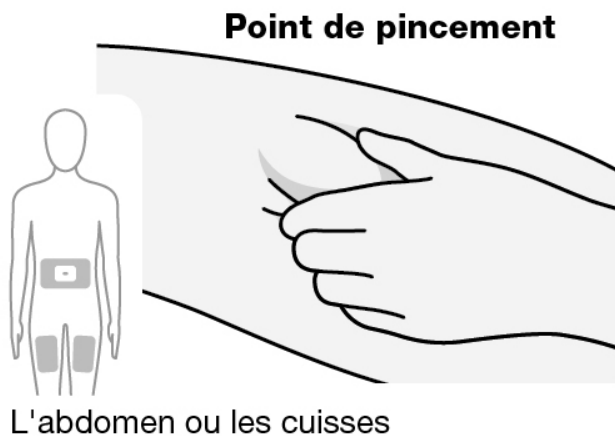
**Ne pas** remettre le capuchon sur le stylo. Remettre le capuchon pourrait endommager l'aiguille.

**Ne pas** toucher à l'activateur orange avec vos doigts (c'est là que sort l'aiguille).

## ÉTAPE 2

Pincez et tenez fermement la peau au point d'injection

Le point d'injection montré ici est celui de la cuisse; effectuez les mêmes étapes pour les points d'injection de l'abdomen.



L'abdomen ou les cuisses

**Pincez doucement le point d'injection pour créer une surface élevée et tenez fermement la peau.**

**Les points d'injection recommandés comprennent les cuisses ou l'abdomen (le ventre).**  
**Ne pas** utiliser la zone à moins de 2 pouces du nombril.

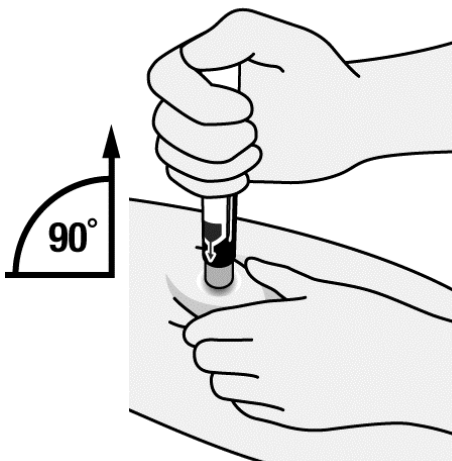
**Faire la rotation des points d'injection à chaque fois.** Choisir un point d'injection qui soit à au moins 1 pouce du point précédent.

**Ne pas** injecter dans une zone où la peau est tendre, meurtrie, rougie, durcie, marquée ou dans les vergetures.

Consultez « Choisissez et préparez le point d'injection » ou votre professionnel de la santé pour vous aider à choisir un point d'injection.

### ÉTAPE 3

Placez le stylo



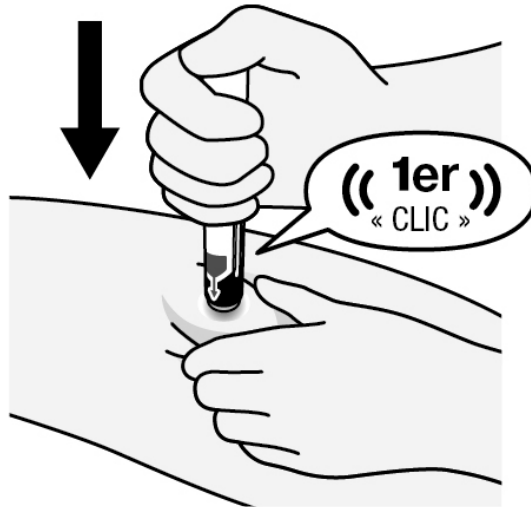
Placez l'extrémité de l'activateur orange sur le point d'injection.

Tenez le stylo perpendiculairement (à un angle de 90°) au point d'injection, de façon à voir la fenêtre de visionnement.

Assurez-vous de placer le stylo de manière à ne pas injecter le médicament dans les doigts qui tiennent le point d'injection.

### ÉTAPE 4

Commencez l'injection



**Poussez fermement le corps du stylo contre le point d'injection pour déclencher l'activateur orange and commencez l'injection.**

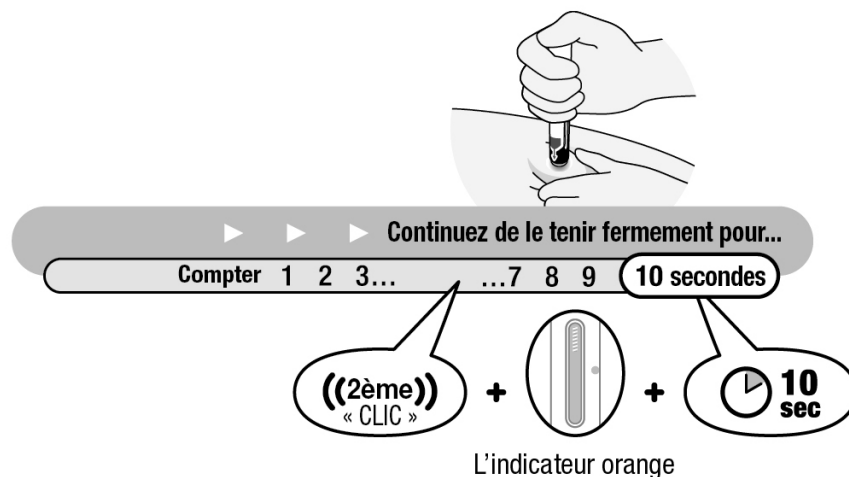
**Continuez de le tenir fermement après avoir entendu le premier « CLIC ».** Ce premier « CLIC » signale le début de l'injection.

**Dans la fenêtre de visionnement, l'indicateur orange avancera pour afficher le progrès de l'injection.**

**Il ne faut pas** bouger, tourner ou tordre le stylo pendant l'injection.

## ÉTAPE 5

Continuer de pousser fermement le stylo jusqu'au deuxième « CLIC » et pendant 10 secondes supplémentaires.



**Continuez de pousser fermement le corps du stylo contre le point d'injection jusqu'à...**

- ce que vous entendiez un deuxième « CLIC »,
- et que 10 secondes de plus aient passées,
- et que l'indicateur orange soit éteint et que la fenêtre de visionnement soit complètement

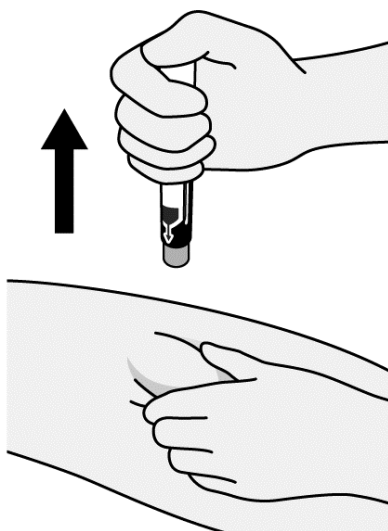
bloquée.



**ATTENTION** : Confirmez ces trois points pour vous assurer que tout le médicament a été injecté. Si vous croyez ne pas avoir reçu la dose complète, **ne prenez pas** une autre dose. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'aide.

## ÉTAPE 6

Fin de l'injection, retrait du stylo



### Retirez le stylo du point d'injection.

Après l'injection, s'il y a un léger saignement au point d'injection, faites une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes avec une compresse de gaze ou un tampon d'ouate — **Ne pas** frotter le point d'injection.



Jetez le stylo et le capuchon

**Disposez du stylo utilisé et du capuchon dans un collecteur d'aiguilles.**

Le stylo est à usage unique seulement.

**Ne pas** réutiliser.

Voir « **Jetez le stylo** » pour d'autres détails.

## Jetez le stylo

- Vous devez toujours vérifier les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues (y compris le stylo) auprès de votre professionnel de la santé (p. ex. médecin, infirmière ou pharmacien) ou celui de votre enfant. 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 seringues et des aiguilles. **NE mettez JAMAIS la seringue et l'aiguille souillées (y compris le stylo) dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.**
- Jetez la seringue et l'aiguille souillées (y compris le stylo) dans un contenant conçu

spécialement à cet effet (collecteur d'aiguilles), ou encore un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.

- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant suivant les instructions du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**

### Journal d'injections

| Date | Point d'injection utilisé |
|------|---------------------------|
|      |                           |
|      |                           |
|      |                           |
|      |                           |
|      |                           |

### Seringue préremplie Hulio

#### Rassemblez le matériel pour injection

Trouvez un endroit tranquille muni d'une surface de travail plane, propre et bien éclairée et rassemblez tout le matériel nécessaire pour vous faire ou recevoir une injection.

#### Le matériel dont vous aurez besoin :

- **1 seringue**  
(sortie du réfrigérateur 30 minutes avant le moment prévu pour l'injection pour que la seringue soit à la température ambiante au moment de l'injection)
- **1 tampon imbibé d'alcool**
- **1 collecteur d'aiguilles**  
(ou un contenant résistant aux perforations)  
(non inclus dans la boîte de Hulio)
- **1 compresse de gaze** (ou tampon d'ouate)  
non incluse dans la boîte de Hulio

Si vous n'avez pas tout ce qu'il faut pour vous faire une injection, visitez ou appelez votre pharmacien.

#### Préparez la seringue



**Laissez la seringue atteindre la température ambiante. Trente (30) minutes avant l'administration, retirez un plateau doseur contenant une seringue de la boîte au réfrigérateur. Retirez la seringue du plateau doseur.**

**Ne pas** agiter la seringue.

**N'utilisez pas** la seringue s'elle a été exposée à la lumière directe du soleil.

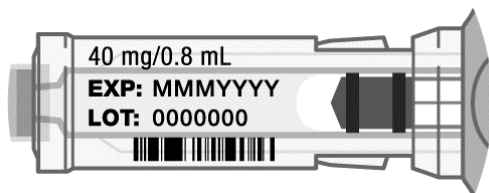
**N'utilisez pas** de sources de chaleur externes comme de l'eau tiède pour réchauffer la seringue.

**Ne remettez pas** la seringue dans le réfrigérateur une fois qu'elle a atteint la température ambiante.



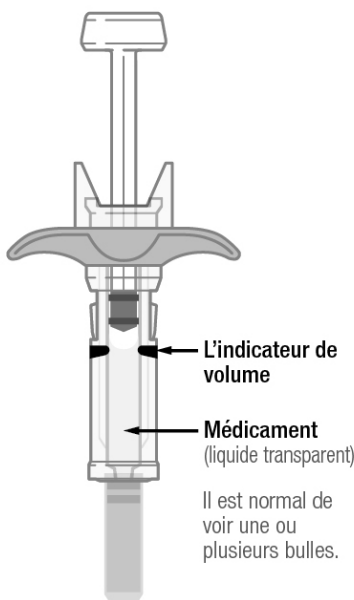
**Vérifiez la date de péremption imprimée sur la seringue.**

**N'utilisez pas** la seringue après la date de péremption.



**Vérifiez la fenêtre de visualisation pour vous assurer que :**

- **L'indicateur de volume indique une dose complète de médicament.** Vous pourriez devoir agiter légèrement la seringue pour voir le liquide.
- **Le médicament est limpide à légèrement opalescent, d'incolore à brun pâle-jaunâtre et ne présente aucune particule.**



**N'utilisez pas** la seringue si le médicament n'atteint pas la marque de l'indicateur de volume. Utilisez une autre seringue et/ou communiquez avec votre professionnel de la santé.

**N'utilisez pas** la seringue si la solution est brouillée, décolorée ou s'il y a présence de particules.

## Choisissez et préparez le point d'injection

**Votre professionnel de la santé devrait vous montrer les bonnes techniques de points d'injection.**

**Les points d'injection recommandés pour les injections sous-cutanées (sous la peau) sont :**

- le devant des cuisses, ou
- l'abdomen

**Ne pas** utiliser la région de la peau se situant à moins de 2 pouces du nombril.

**Vous devez faire la rotation et changer de point d'injection chaque fois.**

Restez à au moins 1 pouce du point d'injection précédent.

**Ne pas** injecter sur une surface où la peau est tendre, meurtrie, rougie, durcie, marquée ou s'il y a vergeture.

Si vous souffrez de psoriasis, **ne pas** injecter si la peau est boursouflée, épaissie, rougie ou écailleuse ou en cas de lésions.

**Ne pas** injecter à travers les vêtements. Dégagez la peau de tout vêtement qui pourrait interférer avec le point d'injection.

**1**

**Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.**

**2**

**Nettoyez le point d'injection choisi avec un tampon imbibé d'alcool.**

Attendez qu'il sèche, ne soufflez pas dessus.

**Ne pas** toucher à ce point d'injection jusqu'à ce que vous receviez l'injection



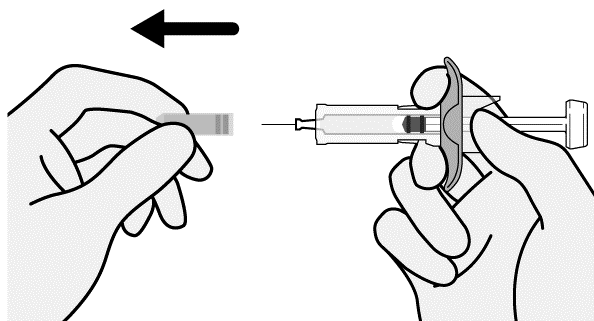
## Donnez l'injection

**⚠ ATTENTION :** Le processus d'injection doit être complété sans interruption.  
Lisez d'abord toutes les étapes avant de commencer l'injection.

**POSOLOGIE :**  
Utilisez une seringue pour une dose.

### ÉTAPE 1

Enlevez le bouchon



**Tirez, sans tourner, pour enlever le capuchon de la seringue.**

Quelques gouttes de liquide pourraient s'échapper de l'aiguille; c'est normal.

La présence de bulles d'air est normale.

**⚠ ATTENTION :** **Ne pas** remettre le capuchon sur la seringue.

**Ne pas** extraire les bulles d'air.

**Ne pas** tirer sur le piston en aucun temps.

**Ne touchez pas** à l'aiguille avec vos doigts et ne laissez rien toucher à l'aiguille.

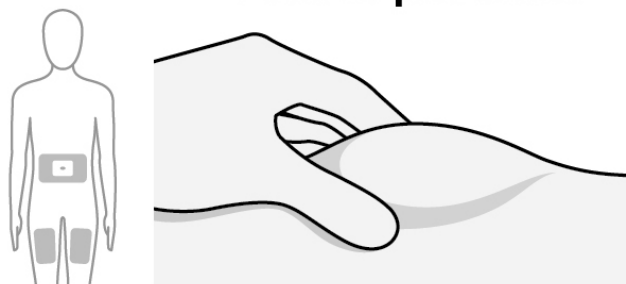
**N'utilisez pas** la seringue si vous l'échappez après avoir enlevé le capuchon.

### ÉTAPE 2

Pincez et tenez fermement la peau au point d'injection

Le point d'injection montré ici est celui de la cuisse; effectuez les mêmes étapes pour les points d'injection de l'abdomen.

## Point de pincement



L'abdomen ou les cuisses

**Pincez doucement le point d'injection pour créer une surface élevée et tenez fermement la peau.**

**Les points d'injection recommandés comprennent les cuisses ou l'abdomen (le ventre). Ne pas** utiliser un point qui soit à moins de 2 pouces du nombril.

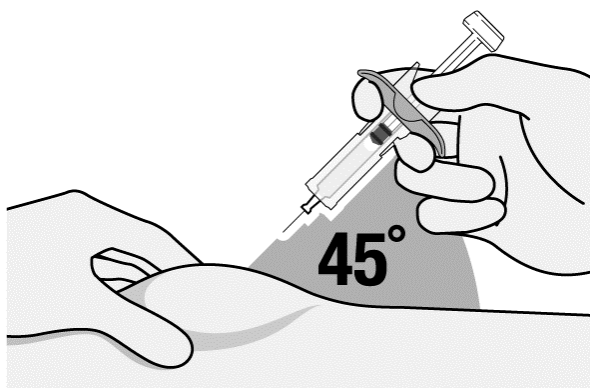
**Faites la rotation des points d'injection à chaque fois.** Choisissez un point d'injection qui soit à au moins 1 pouce du point précédent.

**Ne pas** injecter dans une zone où la peau est tendre, meurtrie, rougie, durcie, marquée ou dans les vergetures.

**Consultez « Choisissez et préparez le point d'injection »** ou votre professionnel de la santé pour vous aider à choisir un point d'injection.

### ÉTAPE 3

Insérez l'aiguille dans le point d'injection

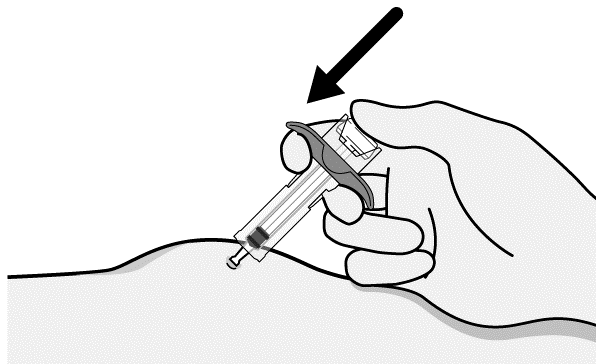


**D'un mouvement vif et rapide, enfoncez l'aiguille dans la peau à un angle de 45°.**

Assurez-vous d'enfoncer l'aiguille de manière à ne pas injecter le médicament dans les doigts qui tiennent le point d'injection.

#### ÉTAPE 4

Injectez le médicament



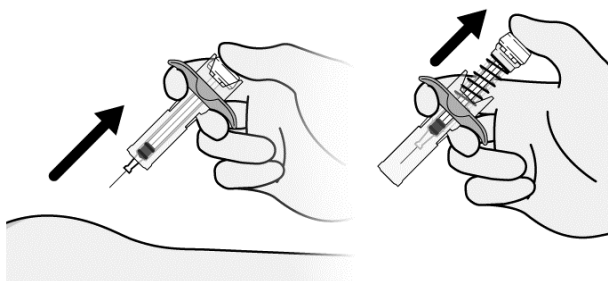
Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau.

**Enfoncez lentement et complètement le piston pour injecter tout le médicament jusqu'à ce que la seringue soit vide.** Si le piston n'est pas enfoncé complètement, le dispositif de sécurité servant à recouvrir l'aiguille après l'injection ne sera pas déclenché.

**Il ne faut pas** bouger, tourner ou tordre la seringue pendant l'injection.

#### ÉTAPE 5

Fin de l'injection, retrait de la seringue



**Retirez l'aiguille du point d'injection, puis relâchez votre pouce sur le piston.** Le dispositif de sécurité se rétractera et couvrira l'aiguille.



**⚠ ATTENTION :** Si l'aiguille ne s'est pas rétractée ou si vous croyez ne pas avoir reçu toute la dose, **NE prenez PAS** une autre dose. Communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si l'aiguille ne s'est pas rétractée, placez-la soigneusement dans un collecteur d'aiguille ou un contenant résistant aux perforations afin d'éviter toute blessure.

Jetez la seringue et le capuchon

**Placez la seringue et le capuchon dans un collecteur d'aiguilles.**

La seringue est à usage unique seulement.

**Ne pas** réutiliser la seringue.

**Ne pas** remettre le capuchon.



Voir « Jetez la seringue » pour d'autres détails.

Après l'injection, s'il y a un léger saignement au point d'injection, faites une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes avec une compresse de gaze ou un tampon d'ouate — **Ne pas** frotter le point d'injection.

### Jetez la seringue

- Vous devez toujours vérifier les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues auprès de votre professionnel de la santé (p. ex. médecin, infirmière ou pharmacien) ou celui de votre enfant. 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 seringues et des aiguilles. **NE mettez JAMAIS la seringue et l'aiguille souillées dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.**
- Jetez la seringue et l'aiguille souillées dans un contenant conçu spécialement à cet effet (collecteur d'aiguilles), ou encore un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant suivant les instructions du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**

### Journal d'injections

| Date | Point d'injection utilisé |
|------|---------------------------|
|      |                           |
|      |                           |
|      |                           |
|      |                           |
|      |                           |

Ce dépliant a été préparé par Biosimilar Collaborations Ireland Limited (BCIL)

Hulio® est une marque déposée de Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd., utilisée sous licence par Biosimilar Collaborations Ireland Limited, une société Biocon Biologics.



Fabriqué par :  
Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
A Biocon Biologics Company  
DUBLIN, Ireland, D13 R20R

Distribué par :  
Accuristix  
Vaughan, ON L4H 3C5

Dernière révision : 2023, JL, 20