

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrHADLIMA®

Adalimumab pour injection

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

40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) de solution stérile, seringue préremplie pour injection sous-cutanée

PrHADLIMA® PushTouch®

Adalimumab pour injection

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

40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) de solution stérile, auto-injecteur pour injection sous-cutanée

Modificateur de la réponse biologique

HADLIMA® ou HADLIMA® PushTouch®, indiqué pour :

- la polyarthrite rhumatoïde
- l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- le rhumatisme psoriasique
- la spondylarthrite ankylosante
- la maladie de Crohn chez l'adulte
- la colite ulcéreuse
- l'hidradénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus)
- le psoriasis en plaques
- l'uvéïte chez l'adulte et l'enfant

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

SAMSUNG BIOEPIS
76, Songdogyoyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 21987
République de Corée

Date d'approbation initiale :
2019-03-13

Distribué par :
Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7

Date de révision :
2022-12-14

Numéro de contrôle de la présentation : 260018

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mise à jour du modèle de référence pour les monographies de produit [2022-02]

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	3
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants (de moins de 18 ans)	7
1.2 Personnes âgées (de plus de 65 ans).....	8
2 CONTRE-INDICATIONS	9
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	9
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
4.1 Considérations posologiques	10
4.2 Dose recommandée et modification posologique	12
4.4 Administration	16
4.5 Dose oubliée	17
5 SURDOSAGE	17
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	17
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	18
7.1 Populations particulières	26
7.1.1 Femmes enceintes	26
7.1.2 Allaitement	27
7.1.3 Enfants (de moins de 18 ans).....	28
7.1.4 Personnes âgées (de plus de 65 ans)	28
8 EFFETS INDÉSIRABLES	28
8.1 Aperçu des effets indésirables	28
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	38
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	54
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %).....	62
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	63
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	64
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	65
9.1 Interactions médicamenteuses graves	65
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	65
9.3 Interactions médicament-comportement	66
9.4 Interactions médicament-médicament.....	66
9.5 Interactions médicament-aliment	67
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	67
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	67

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	67
10.1	Mode d'action	67
10.2	Pharmacodynamie	68
10.3	Pharmacocinétique	68
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	72
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	73
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		74
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	74
14	ESSAIS CLINIQUES	75
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	75
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	77
14.3.1	Pharmacocinétique	77
14.3.2	Innocuité et efficacité comparatives	78
14.3.2.1	Efficacité	78
14.3.2.2	Innocuité	78
14.4	Immunogénicité	78
14.4.1	Étude de biodisponibilité comparative : Données justificatives	79
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence	80
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	130
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	130
16.1.2	Toxicologie comparative.....	132
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE		133
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	145
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		146

HADLIMA[®] (adalimumab) est un médicament biologique biosimilaire (produit biosimilaire) à HUMIRA[®].

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre HADLIMA[®] et le médicament biologique de référence Humira[®].

Les renseignements applicables à HADLIMA provenant de la monographie d'HUMIRA[®] ont été utilisés pour élaborer la monographie d'HADLIMA.

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

HADLIMA[®] (adalimumab en seringue préremplie pour injection) et HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab en auto-injecteur pour injection) sont indiqués aux fins suivantes :

Polyarthrite rhumatoïde

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

Il faut administrer HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) avec du méthotrexate (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 méthotrexate. HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) peut être administré seul chez les patients qui présentent une intolérance au méthotrexate 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 deux ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement avec au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) 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 **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Résultats des études**). L'adalimumab pour injection n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de deux ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

- HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont offerts aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg, selon le poids (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Enfants, 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 l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique. HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) peut être utilisé en association avec le méthotrexate chez les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement avec le méthotrexate employé seul.

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn chez l'adulte

- Atténuer les signes et les symptômes et induire et maintenir une rémission clinique chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'a pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique, y compris un traitement avec des corticostéroïdes et (ou) des immunosuppresseurs. HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont également indiqués 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 avec l'infliximab.

Colite ulcéreuse

- Traiter les adultes 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 avec des corticostéroïdes et (ou) l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP). L'efficacité de l'adalimumab pour injection chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement avec des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'a pas été établie.

Hidradénite suppurée

- Traitement de l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas

répondu à un traitement classique, y compris un traitement avec des antibiotiques à action générale.

Psoriasis en plaques

- Traiter les adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave, qui sont candidats à un traitement à action générale. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré, HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) 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

- Traitement de l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants de deux ans ou plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, ou auxquels un traitement classique ne convient pas.
- HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont offerts aux enfants atteints d'uvéite qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg, selon le poids (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Enfants, Uvéite chez l'enfant**).

1.1 Enfants (de moins de 18 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'HADLIMA[®] et d'HADLIMA[®] PushTouch[®] dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'adalimumab pour injection n'a pas été étudié 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.

HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont offerts aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg, selon le poids (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**).

L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique ne porte sur l'adalimumab pour injection chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée. Chez l'adolescent, la posologie d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) a été déterminée à partir d'une simulation et d'une modélisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir **ESSAIS CLINIQUES, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**).

Uvéite chez l'enfant

L'adalimumab pour injection n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de deux ans atteint d'uvéite. Les données concernant les enfants âgés de deux ans à moins de trois ans atteints d'uvéite sont très limitées.

HADLIMA® et HADLIMA® PushTouch® sont offerts aux enfants atteints d'uvéite qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg, selon le poids (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Enfants, Uvéite chez l'enfant**).

L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

1.2 Personnes âgées (de plus de 65 ans)

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.
- HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont contre-indiqués chez les patients qui souffrent d'infections graves, comme un état septique, la tuberculose et les infections opportunistes (voir **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **Mises en garde et précautions importantes, Infections**).
- HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] sont contre-indiqués en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 l'adalimumab pour injection. 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 l'adalimumab pour injection doit être évalué avec soin. Le lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab pour injection n'est pas clair.

Infections

On a fait état de cas d'infections graves attribuables à une infection bactérienne, mycobactérienne, fongique envahissante (histoplasmosse, aspergillose et coccidioïdomycose extrapulmonaire ou disséminée), virale, parasitaire ou à un autre type d'infection opportuniste chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF. On a aussi signalé des cas d'états septiques ainsi que de rares cas de tuberculose, de candidose, de listériose, de légionellose et de pneumocystose liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab pour injection. 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. Un bon nombre des infections graves sont survenues chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, un facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, était susceptible de les prédisposer aux infections.

Il ne faut pas amorcer un traitement avec HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) 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 avec HADLIMA[®] (ou

HADLIMA® PushTouch®), il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose ou chez ceux qui ont séjourné dans des régions où il y a un risque élevé de tuberculose ou de mycose endémique, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Autres infections opportunistes**).

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

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

Le médecin qui envisage de prescrire HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à un patient ayant des antécédents d'infection récurrente ou atteint d'une affection sous-jacente pouvant le rendre vulnérable aux infections, ou encore à celui qui a résidé dans une région où la tuberculose et l'histoplasmosse sont endémiques, doit agir avec prudence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose**; et **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables, Infections**). Avant d'entreprendre le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), 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 pour injection (voir **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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**.

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

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent.**

Aucune étude clinique ne porte sur l'adalimumab pour injection chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée. Chez ces patients, la posologie d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) a été déterminée à partir d'une simulation et d'une modélisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Uvéite chez l'enfant

Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification 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 deux ans atteint d'uvéite. Les données concernant les enfants âgés de deux ans à moins de trois ans atteints d'uvéite sont très limitées.

Personnes âgées

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

Sexe

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

Race

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

États morbides

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

Médicaments concomitants

Les patients peuvent continuer de prendre du MTX, des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou d'autres ARMM pendant le traitement avec l'adalimumab pour injection. Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent l'adalimumab pour injection en monothérapie et dont la réponse au traitement avec une dose de 40 mg toutes les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration d'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les semaines.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés d'au moins deux ans, la dose recommandée d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) est fondée sur le poids (**Tableau 1**). HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) est administré toutes les deux semaines par injection sous-cutanée chez les patients qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg. HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou en monothérapie chez les patients qui présentent une intolérance au méthotrexate ou lorsque le traitement prolongé par le méthotrexate n'est pas approprié.

Tableau 1. Dose d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Un auto-injecteur et une seringue préremplie de 40 mg sont offerts pour les patients qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg. L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

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

L'emploi d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) n'est pas pertinent chez l'enfant âgé de moins de deux ans pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

*Pr*HADLIMA® (adalimumab)

*Pr*HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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

Chez les adolescents qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à HADLIMA® (ou à HADLIMA® PushTouch®) à 40 mg toutes les 2 semaines, l'augmentation de la fréquence d'administration, en la faisant passer à 40 mg chaque semaine, peut être envisagée (voir **ESSAIS CLINIQUES, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent**).

S'il y a lieu, l'antibiothérapie peut être poursuivie pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 12 semaines chez le patient qui n'obtient pas d'amélioration après cette période.

Uvéite chez l'enfant

Chez l'enfant de deux ans ou plus atteint d'uvéite antérieure non infectieuse chronique, la dose recommandée d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) en association avec le méthotrexate est fondée sur le poids (**Tableau 2**). Il n'existe aucune donnée relative au traitement avec l'adalimumab pour injection sans traitement concomitant avec le méthotrexate chez l'enfant atteint d'uvéite.

Tableau 2. Dose d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) chez l'enfant atteint d'uvéite

Poids du patient	Posologie
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines, en association avec le méthotrexate

Un auto-injecteur et une seringue préremplie de 40 mg sont offerts aux patients qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg. L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

Lorsqu'un traitement d'entretien avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) doit être instauré chez des patients âgés de 6 ans ou plus, une dose de départ facultative de 40 mg chez les patients pesant moins de 30 kg ou de 80 mg chez les patients pesant 30 kg ou plus peut être administrée une semaine auparavant. On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'utilisation d'une dose de départ d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) chez les enfants de moins de six ans.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de l'adalimumab pour injection chez les enfants de moins de deux ans pour cette indication.

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 40 mg d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée. On peut continuer le traitement avec des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).

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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à la semaine 0 puis 80 mg à la semaine 2, par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg 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 la semaine 2 à raison de deux 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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), 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 **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** – Maladie de Crohn).

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

L'emploi d'adalimumab pour injection 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 trois ans, et chez 118 patients sur 1 594 pendant une période d'au moins cinq ans.

Colite ulcéreuse

Chez l'adulte atteint de la colite ulcéreuse, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à la semaine 0 puis 80 mg à la semaine 2, par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg 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 la semaine 2 à raison de deux injections de 40 mg le même jour. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4. Le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) ne doit se poursuivre que chez les patients ayant obtenu une réponse au cours des huit premières semaines de traitement.

Les patients peuvent continuer de prendre des aminosalicylates et (ou) des corticostéroïdes pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). Les patients peuvent continuer de prendre de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine (6-MP) pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), si cela est nécessaire (voir **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'hidradénite suppurée, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), 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'hidradénite suppurée, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) toutes les semaines à compter de la semaine 4.

S'il y a lieu, l'antibiothérapie peut être poursuivie pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).

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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). On dispose de peu de données sur l'amorce d'un traitement avec l'adalimumab pour injection en monothérapie.

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

4.4 Administration

HADLIMA® et HADLIMA® PushTouch® doivent être employés sous la supervision d'un médecin. Le patient peut s'injecter lui-même HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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.

Auto-injecteur ou seringue préremplie

Avant l'injection sous-cutanée du produit, il faut examiner soigneusement la solution dans l'auto-injecteur 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 HADLIMA® et HADLIMA® PushTouch® ne contiennent aucun agent de conservation, il faut jeter tout médicament restant dans la seringue ou l'auto-injecteur après l'administration de la dose.

- **Auto-injecteur**

Injection : 40 mg/0,8 mL et 40 mg/0,4 mL d'HADLIMA® PushTouch® administrés au moyen

d'un auto-injecteur à dose unique contenant une seringue de verre préremplie de 1 mL dotée d'une aiguille de calibre 29 de 1,25 cm (0,5 po) de longueur.

- **Seringue préremplie**

Injection : 40 mg/0,8 mL et 40 mg/0,4 mL d'HADLIMA® administrés au moyen d'une seringue de verre préremplie et à dose unique de 1 mL dotée d'une aiguille de calibre 29 de 1,25 cm (0,5 po) de longueur.

Il faut montrer au patient qui utilise les seringues préremplies à s'injecter tout le contenu de la seringue (0,8 mL ou 0,4 mL), afin de s'administrer toute la dose de 40 mg d'HADLIMA®, selon les instructions fournies dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**.

L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

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 SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**).

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée d'adalimumab pour injection 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 indésirable, et d'entreprendre immédiatement le traitement approprié des symptômes.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (SC)	40 mg d'adalimumab pour injection dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile conditionnés dans un auto-injecteur ou une seringue préremplie	acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, L-histidine, polysorbate 20 et sorbitol
Injection sous-cutanée (SC)	40 mg d'adalimumab pour injection dans 0,4 mL (100 mg/mL) de solution stérile conditionnés dans un auto-injecteur ou une seringue préremplie	acide succinique, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, eau pour injection, L-histidine, mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 20 et succinate sodique dibasique

HADLIMA® et HADLIMA® PushTouch® (adalimumab pour injection) sont des solutions stériles pour administration sous-cutanée, préparées dans les conditionnements suivants :

Auto-injecteur

L'auto-injecteur HADLIMA® PushTouch® est offert dans une boîte de carton contenant deux plateaux de une dose chacun. Chaque plateau de une dose comprend un auto-injecteur à usage unique renfermant une seringue de verre de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 1,25 cm (0,5 po) de longueur. La seringue contient 40 mg d'adalimumab pour injection dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) ou dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL). L'auto-injecteur, tous les accessoires et le matériel, y compris leur emballage, ne contiennent pas de latex.

Seringue préremplie

La seringue préremplie HADLIMA® est offerte dans une boîte de carton contenant deux plateaux de une dose chacun. Chaque plateau de une dose comprend une seringue de verre de 1 mL préremplie à usage unique à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 1,25 cm (0,5 po) de longueur. La seringue contient 40 mg d'adalimumab pour injection dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) ou dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL). La seringue préremplie, tous les accessoires et le matériel, y compris leur emballage, ne contiennent pas de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 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'éta nercept, sans aucun bienfait supplémentaire, comparativement à l'éta nercept employé seul. Étant donné la nature des effets indésirables observés avec ce traitement associant l'éta nercept 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 HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) [adalimumab pour injection] en association avec l'anakinra (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

L'emploi concomitant d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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, Interactions médicament-médicament**).

Remplacement d'un ARMM biologique par un autre

Si l'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 avec l'adalimumab pour injection et qui subissent une intervention chirurgicale. La demi-vie prolongée de l'adalimumab pour injection doit être prise en considération dans la planification d'une intervention chirurgicale. Les patients qui prennent HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 l'adalimumab pour injection et qui subissent une arthroplastie.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude animale de longue durée n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène de l'adalimumab pour injection ou son effet sur la fertilité. Pendant le test *in vivo* du micronoyau de souris et le test d'Ames réalisé sur *Salmonella* et *Escherichia coli*, on n'a observé aucun effet clastogène ni mutagène respectivement (voir **TOXICOLOGIE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Mutagénicité et cancérogénicité, Génotoxicité *in vitro***).

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 pour injection.

L'adalimumab pour injection 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 indésirables graves liés à l'ICC. Les médecins doivent donc user de prudence lorsqu'ils prescrivent HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et effectuer une surveillance rigoureuse de ces patients. HADLIMA® et HADLIMA® PushTouch® sont contre-indiqués en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA) [voir

CONTRE-INDICATIONS].

Gastro-intestinal

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 pour injection n'entraîne pas la survenue ou l'aggravation d'une sténose.

Hématologique

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 indésirables hématologiques, notamment de cytopénie cliniquement significative (c.-à-d. thrombocytopénie, leucopénie), liés à l'emploi de l'adalimumab pour injection. Le lien de causalité entre ces effets et l'emploi de l'adalimumab pour injection n'a pas été établi. Tous les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (p. ex., une fièvre persistante, des ecchymoses, des saignements ou un teint pâle) pendant leur traitement avec HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]). La confirmation d'une anomalie hématologique importante doit inciter à envisager l'arrêt du traitement avec HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]).

Réactions d'hypersensibilité

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

HADLIMA[®] PushTouch[®] et HADLIMA[®] sont offerts avec une aiguille de calibre 29, de 1,25 cm (0,5 po) de longueur. La seringue préremplie, l'auto-injecteur, tous les accessoires et le matériel, y compris leur emballage, ne contiennent pas de latex (voir **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**).

Immunitaire

Auto-immunité

Le traitement avec l'adalimumab pour injection peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, en de rares occasions, il peut provoquer l'apparition d'un syndrome pseudo-lupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un syndrome pseudolupique à la suite d'un traitement au moyen d'HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]), il convient d'interrompre l'administration de ce produit (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables, Formation d'auto-anticorps**).

Immunosuppression

*Pr*HADLIMA[®] (adalimumab)

*Pr*HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Il est possible que les inhibiteurs du TNF, y compris l'adalimumab pour injection, affectent les moyens de défense de l'hôte contre les infections et les cancers, puisque le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires. Durant une étude portant sur l'utilisation de l'adalimumab pour injection 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. Le rôle d'un traitement avec l'adalimumab pour injection dans l'apparition et l'évolution de certains cancers et de certaines infections évolutives ou chroniques n'a pas été entièrement élucidé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et Cancers**; et **EFFETS INDÉSIRABLES, 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 avec l'adalimumab pour injection, 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 pour injection, comparativement à 82 % des patients du groupe placebo. Chez un total de 37 % des patients recevant l'adalimumab pour injection et de 40 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins trois des cinq antigènes pneumococciques ont au moins doublé. Dans cette même étude, 98 % des patients qui recevaient l'adalimumab pour injection 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 pour injection et de 63 % de ceux recevant le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins deux des trois antigènes du virus grippal ont au moins quadruplé.

Avant d'amorcer le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), 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 HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) peuvent recevoir des vaccins pendant le traitement, mais pas de vaccin vivant. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients qui reçoivent l'adalimumab pour injection.

L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab pour injection *in utero* n'est pas recommandée dans les cinq mois qui suivent la dernière injection d'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) qu'a reçue la mère pendant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 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 l'adalimumab pour injection. 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 avec l'adalimumab pour injection.

Le traitement de la tuberculose latente doit être amorcé avant d'entreprendre le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). 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 avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).

Il faut envisager la présence d'une tuberculose latente, particulièrement chez les patients qui immigrent 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 avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). Il faut également envisager un traitement antituberculeux prophylactique avant de commencer le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 l'adalimumab pour injection. De plus, des cas de tuberculose évolutive sont apparus chez des patients qui recevaient l'adalimumab pour injection et dont le résultat du test de dépistage de la tuberculose latente était négatif et, chez certains patients dont la tuberculose évolutive avait été traitée avec succès, celle-ci est réapparue en cours de traitement avec un anti-TNF.

Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes évocateurs de tuberculose évolutive chez les patients qui prennent HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), 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 avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®); 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 l'adalimumab pour injection. 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 présentent un risque d'histoplasmosse et d'autres infections fongiques envahissantes et par conséquent les cliniciens doivent envisager de recourir à un traitement antifongique empirique jusqu'à ce que le ou les agents pathogènes aient été isolés. Les épreuves de dépistage de l'histoplasmosse fondées sur la recherche d'antigènes et d'anticorps peuvent donner des résultats négatifs chez certains patients atteints d'une infection évolutive. Lorsque cela est possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique chez ces patients doit être prise après consultation d'un médecin détenant une expertise dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, en tenant compte à la fois des risques d'infection fongique grave et des risques associés au traitement antifongique. Il est également conseillé que les patients qui présentent une infection fongique grave interrompent leur traitement avec 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 avec 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 avec 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 avec 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 pour injection, 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 pour injection, 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.

Après la commercialisation, on a signalé des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'administration d'inhibiteurs du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient présenter un risque de leucémie jusqu'à deux fois supérieur à celui observé dans la population générale, même en l'absence de traitement avec 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 pour injection. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes, incluant des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Les autres cas représentaient divers types de cancers, incluant des cancers rares habituellement associés à l'immunosuppression et des cancers qui ne sont habituellement pas observés chez les enfants et les adolescents. Les cancers sont survenus après une durée médiane de traitement de 30 mois (intervalle de 1 à 84 mois). La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation et proviennent de diverses sources, incluant des registres et des rapports non sollicités reçus depuis la commercialisation.

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 pour injection. Ces cas étaient très agressifs et ont causé la mort. La plupart de ces cas sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse et la plupart étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Presque tous ces patients avaient déjà pris des immunosuppresseurs, soit de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF au moment du diagnostic ou avant. On ignore si la survenue du lymphome T hépatosplénique est liée à l'emploi d'un inhibiteur du TNF seul ou d'un inhibiteur du TNF en association avec l'un ou l'autre des immunosuppresseurs. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) doit être évalué avec soin.

Aucun cancer n'a été observé chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités avec l'adalimumab pour injection (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'arthrite juvénile idiopathique évolutive associée à une uvéite antérieure non infectieuse chronique, qui ont reçu l'adalimumab pour injection (n = 90, répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab pour injection ou un placebo) pendant une durée maximale de 18 mois lors d'une étude clinique.

Des cas de cancers survenus pendant le traitement ont été observés chez deux des 480 patients atteints de colite ulcéreuse traités avec l'adalimumab pour injection durant la phase à double insu comparative de deux 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 avec l'adalimumab pour injection 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 de l'adalimumab pour injection, les cas de lymphomes étaient rares et la période de suivi des patients qui recevaient un placebo était plus courte que celle des patients qui recevaient un inhibiteur du TNF. La taille du groupe témoin et la durée limitée des phases comparatives des études ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. De plus, le risque naturel de lymphome qui est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et dont la maladie inflammatoire est installée de longue date et est fortement évolutive, rend plus difficile l'estimation du risque.

En groupant les résultats des phases comparatives et des phases non comparatives ouvertes de 23 études cliniques chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de 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 (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de lymphomes observé est de 1,2 (0,9 à 1,7) par 1 000 années-patients. Ce taux est environ trois fois plus élevé que le taux attendu dans la population générale.

Dans le cadre de 14 études comparatives et ouvertes sur l'adalimumab pour injection, 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 avec un inhibiteur du TNF.

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

Cancers autres que lymphomes

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection, 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 l'adalimumab pour injection et de 3,9 mois pour ceux du groupe témoin).

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection,

comparativement à un taux de 3,2 (1,3 à 7,7) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin. 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 l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection, comparativement à 0,6 (0,1 à 4,6) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin.

On a observé un taux (IC à 95 %) de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, d'environ 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 (IC à 95 %) observé de cancers de la peau non mélaniques était d'environ 9,6 (8,5 à 10,9) par 1 000 années-patients, et le taux (IC à 95 %) observé de lymphomes était d'environ 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 l'adalimumab pour injection 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 détecter la présence d'un cancer de la peau non mélanique avant et pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).

Surveillance et tests de laboratoire

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

Neurologique

L'emploi d'inhibiteurs du TNF, y compris l'adalimumab pour injection, 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'HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) chez un patient atteint d'une affection démyélinisante du système nerveux central (SNC) préexistante ou de survenue récente doit agir avec prudence; il faut envisager d'interrompre le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) afin de détecter d'éventuelles affections démyélinisantes du SNC préexistantes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes

L'expérience d'utilisation pendant la grossesse dans le cadre d'études cliniques est très

restreinte et se limite à quelques cas individuels.

Durant une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal pendant la période périnatale, des macaques de Buffon ont reçu l'adalimumab pour injection 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 pour injection par voie s.c. toutes les semaines, avec méthotrexate, ou 373 fois l'ASC chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab pour injection par voie s.c., sans méthotrexate); aucun effet nocif attribuable à l'adalimumab pour injection 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 HADLIMA® et HADLIMA® PushTouch® 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 avec 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 avec 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 avec 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 avec 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 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 du registre, 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 pour injection pourrait traverser la barrière placentaire et se retrouver dans la circulation de nouveau-nés de femmes ayant été traitées avec l'adalimumab pour injection 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 pour injection *in utero* n'est pas recommandée dans les cinq mois qui suivent la dernière injection de l'adalimumab pour injection qu'a reçue la mère pendant la grossesse.

Travail et accouchement

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

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent

Le peu de renseignements que l'on trouve dans la littérature publiée tirée de rapports de cas indiquent que l'adalimumab est présent dans le lait maternel humain 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 avec 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 (de moins de 18 ans)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab pour injection 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 deux groupes d'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité. L'adalimumab pour injection n'a pas été étudié 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.

Uvéite chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab pour injection ont été étudiées chez des enfants âgés de 2 à 17 ans atteints d'uvéite (n = 90, répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab pour injection ou un placebo). Les données concernant les enfants âgés de deux ans à moins de trois ans atteints d'uvéite sont très limitées. Les effets indésirables graves étaient plus fréquents chez les enfants de quatre ans et moins.

7.1.4 Personnes âgées (de plus de 65 ans)

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé HADLIMA® au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voici les effets indésirables les plus graves liés à l'emploi d'adalimumab pour injection (voir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

- infections graves
- effets sur le système nerveux
- cancers

Les réactions au point d'injection ont constitué les effets indésirables les plus fréquents liés à l'administration de l'adalimumab pour injection 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 l'enfant, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée chez l'adulte, le psoriasis et l'uvéïte chez l'adulte, 13 % des patients qui recevaient l'adalimumab pour injection et 7 % des patients témoins ont eu une telle réaction (érythème et [ou] démangeaisons, saignement, douleur ou enflure). Dans la plupart des cas, ces réactions étaient bénignes et n'ont en général pas exigé l'abandon du traitement.

Durant la phase comparative avec placebo à double insu des études DE009, DE011, DE019 et DE031, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 7,0 et 4,0 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient l'adalimumab pour injection ou le placebo respectivement. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement avec l'adalimumab pour injection ont été les poussées cliniques (0,7 %), les éruptions cutanées (0,3 %) et la pneumonie (0,3 %).

Dans le cadre des études comparatives avec placebo menées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé huit décès chez les 1 380 patients (0,58 %) traités avec l'adalimumab pour injection, comparativement à un décès chez les 690 patients (0,14 %) qui ont reçu le placebo. Le taux de mortalité dans les deux groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un ratio standardisé de mortalité (RSM) de 0,87 (IC à 95 % : 0,38 à 1,72) dans le groupe recevant l'adalimumab pour injection 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 pour injection et 202 patients ont participé à l'étude pendant 10 ans. Au total, 24 patients sont décédés pendant les 10 années de traitement avec l'adalimumab pour injection (quatre patients pendant la phase à double insu, 14 patients pendant la phase de prolongation ouverte et six patients après la fin du traitement avec le médicament à l'étude). Les causes les plus fréquentes de décès survenus en cours de traitement sont les suivantes : quatre états septiques, trois cancers et trois 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 indésirable. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement avec le médicament à l'étude ont été la pneumonie et le cancer du sein (n = 5 dans les deux cas). La fatigue, la pneumonie, la cellulite et l'histoplasmosse (n = 3 dans tous les cas) ont été les effets indésirables liés au traitement ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement avec le médicament à l'étude.

Au total, 49 % des patients traités avec l'adalimumab pour injection ont présenté un effet indésirable grave ayant, dans 15,7 % des cas, à tout le moins un lien possible avec le médicament à l'étude. Les effets indésirables 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 indésirables 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 indésirables d'intérêt particulier survenus chez les 553 patients comprennent 35 cas de cancers autres que le cancer de la peau non mélanique, dont cinq cas de lymphome, et trois cas de tuberculose. Les effets indésirables graves d'intérêt particulier comprennent cinq cas d'embolie pulmonaire et cinq autres de diverticulite, deux cas de sclérose en plaques et un cas de réaction d'hypersensibilité.

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

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

L'adalimumab pour injection a également été étudié chez 1 010 patients atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de deux études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826, 8 semaines et M06-827, 52 semaines) et d'une étude de

prolongation ouverte. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients atteints de colite ulcéreuse. Durant la phase comparative des études sur la colite ulcéreuse, aucun décès n'est survenu chez les patients traités avec l'adalimumab pour injection ou le placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour injection pour le traitement de la colite ulcéreuse mené chez 1 010 patients totalisant 2 007,4 années-patients d'exposition au médicament (622 patients traités pendant plus d'un an), deux décès sont survenus pendant le traitement durant l'étude de prolongation ouverte à long terme (mort par arrêt cardiorespiratoire et par insuffisance ventriculaire droite). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé durant la phase comparative à double insu des études sur la colite ulcéreuse autres que ceux établis dans le profil d'innocuité de l'adalimumab pour injection.

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

L'adalimumab pour injection a également été étudié chez 464 patients adultes atteints d'uvéïte, dans le cadre de deux études comparatives avec placebo, à double insu et avec 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 pour injection n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints d'uvéïte. Dans le programme global de développement de l'adalimumab pour injection pour le traitement de l'uvéïte chez l'adulte, chez 464 patients adultes traités avec l'adalimumab pour injection et totalisant 1 119,97 années-patients d'exposition, six 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, deux sont survenus durant la phase comparative des études sur l'uvéïte chez l'adulte et quatre, durant l'étude de prolongation ouverte.

Formation d'auto-anticorps

Dans les études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013, on a procédé à divers moments dans le temps à des épreuves de détection d'auto-anticorps sur les échantillons de sang des patients. À la 24^e semaine des études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, on a détecté des anticorps antinucléaires (AAN) chez 11,9 % des patients qui recevaient l'adalimumab pour injection et chez 8,1 % de ceux qui recevaient le placebo ou le traitement de référence, et dont les titres d'AAN étaient nuls au départ. Des signes cliniques évocateurs d'un syndrome pseudo-lupique de novo sont apparus chez deux des 3 441 patients qui ont reçu l'adalimumab pour injection. 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 avec l'adalimumab pour injection sur l'installation de maladies auto-immunes est inconnu.

Immunogénicité

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

Enfants

Dans le cadre de l'étude clinique sur l'emploi de l'adalimumab pour injection dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR spécifique à cette population de jeunes patients (ACR-Pedi) a été plus faible chez les enfants qui présentaient des anticorps anti-adalimumab (AAA) pour injection 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 pour injection chez 15,8 % (27/171) des patients recevant l'adalimumab pour injection. Chez ceux qui ne recevaient pas de MTX en concomitance, le taux d'incidence était de 25,6 % (22/86), comparativement à 5,9 % (5/85) chez ceux qui recevaient l'adalimumab pour injection en concomitance avec le méthotrexate. 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 pour injection chez 7 % (1/15) des patients; le patient en question recevait du MTX en concomitance.

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 pour injection. Au moins une fois pendant le traitement, on a décelé de faibles titres d'anticorps anti-adalimumab pour injection, neutralisants *in vitro*, chez environ 5 % (58/1062) des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient l'adalimumab pour injection. Chez les sujets qui recevaient simultanément du MTX, les anticorps se sont formés moins souvent que chez ceux qui ne recevaient que l'adalimumab pour injection (1 et 12 % respectivement). Les anticorps peuvent se former plus souvent chez le patient qui reçoit l'adalimumab pour injection en monothérapie toutes les 2 semaines que chez celui qui le reçoit 1 fois par semaine. Parmi les patients qui recevaient l'adalimumab pour injection 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 pour injection est inconnu.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, on a décelé des anticorps anti-adalimumab pour injection chez 10 % (38/376) des patients recevant l'adalimumab pour injection. 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 pour injection en concomitance avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, on a décelé des anticorps anti-

adalimumab pour injection chez 8,3 % (17/204) des patients recevant l'adalimumab pour injection. 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 pour injection en concomitance avec le méthotrexate.

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

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, on a décelé des anticorps anti-adalimumab pour injection chez 5,0 % (19/379) des patients recevant l'adalimumab pour injection. 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 pour injection chez 10,1 % (10/99) des patients recevant l'adalimumab pour injection.

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

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

Chez les patients atteints d'uvéïte non infectieuse, des anticorps anti-adalimumab pour injection ont été décelés chez 4,8 % (12/249) des patients recevant l'adalimumab pour injection. Cependant, étant donné les limites de la méthode de dosage, les anticorps anti-adalimumab pour injection n'ont pu être détectés que lorsque les concentrations sériques d'adalimumab pour injection étaient inférieures à 2 mcg/mL. Parmi les patients dont les concentrations sériques d'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 pour injection avec la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Infections

Adultes

Dans le cadre de 23 études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée, le psoriasis et l'uvéïte, la fréquence des infections s'élevait respectivement à 147,4 et 142,7 par 100 années-patients chez les 5 630 patients recevant l'adalimumab pour injection et les 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 l'adalimumab pour injection après la résolution de l'infection.

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

Dans le cadre des études comparatives et ouvertes sur l'adalimumab pour injection, 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 deux infections ont été signalées de façon spontanée durant la période de postcommercialisation.

Dans le cadre des études comparatives et ouvertes sur l'adalimumab pour injection, 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 huit 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 deux études cliniques portant sur l'adalimumab pour injection dans le traitement de patients atteints de colite ulcéreuse, des infections graves sont survenues chez 4 des 480 patients traités avec l'adalimumab pour injection. 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 huit patients recevant le placebo. Des infections opportunistes sont survenues chez 7 des 480 patients traités avec l'adalimumab pour injection. Il s'agissait de candidose (n = 3), de candidose œsophagienne (n = 1) et de candidose buccale (n = 3). Des infections opportunistes sont survenues chez trois patients recevant le placebo.

Dans le cadre de la phase comparative à double insu des trois études cliniques portant sur l'adalimumab pour injection dans le traitement de patients atteints d'hidradénite suppurée, des infections graves sont survenues chez 4 des 419 patients traités avec l'adalimumab pour injection. 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 deux études cliniques portant sur l'adalimumab pour injection dans le traitement de patients atteints d'uvéïte, des infections graves sont survenues chez 7 des 250 patients (2,8 %) traités avec l'adalimumab pour injection. 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 avec l'adalimumab pour injection. 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 avec l'adalimumab pour injection.

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 avec l'adalimumab pour injection, 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 avec l'adalimumab pour injection, 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 avec l'adalimumab pour injection et la fréquence des infections graves était de 6,7 par 100 années-patients chez les patients traités avec l'adalimumab pour injection.

Dans une étude comparative menée avec répartition aléatoire (SYCAMORE) chez des enfants atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique accompagnée d'arthrite juvénile idiopathique évolutive, la fréquence des infections s'élevait à 236,4 par 100 années-patients (77 %) dans le groupe traité avec l'adalimumab pour injection, comparativement à 164,5 par 100 années-patients (40 %) dans le groupe témoin (placebo). La fréquence des infections graves était de 17,1 par 100 années-patients (13 %) chez les patients atteints d'uvéite traités avec l'adalimumab pour injection, comparativement à 0 chez les patients témoins (recevant le placebo).

Réactions au point d'injection

Dans le cadre d'études comparatives menées chez des adultes et des enfants, 13 % des patients traités avec l'adalimumab pour injection 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.

Cancers

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

Systeme nerveux

Dans le cadre de 21 études comparatives menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée ou de psoriasis, le taux d'apparition ou d'aggravation de maladies démyélinisantes du système nerveux central (y compris la sclérose en plaques et la névrite optique) et de maladies démyélinisantes périphériques (y compris le syndrome de Guillain-Barré) était inférieur à 0,4 par 1 000 années-patients chez 5 380 patients recevant l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection, 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 deux études cliniques à double insu menées sur l'adalimumab pour injection chez des patients adultes atteints d'uvéïte, un cas (0,4 %) de sclérose en plaques a été rapporté chez 250 patients traités avec l'adalimumab pour injection. 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 (2,0 à 11,7) par 1 000 années-patients.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique.**

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 pour injection. Dans bon nombre de ces cas, les patients prenaient des immunosuppresseurs en concomitance (p. ex., 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 avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 3 portant sur l'adalimumab pour injection (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 (ALAT) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 3,7 % des patients recevant l'adalimumab pour injection, 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 pour injection et les élévations des taux d'enzymes hépatiques n'est pas clair.

Dans des études cliniques comparatives de phase 3 portant sur l'adalimumab pour injection

(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'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 0,9 % des patients recevant l'adalimumab pour injection, comparativement à 0,9 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives de phase 3 portant sur l'adalimumab pour injection (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'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,5 % des patients recevant l'adalimumab pour injection, comparativement à 1,0 % chez les patients témoins. Le taux d'incidence des élévations du taux d'ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale était de 0,5 % chez les patients recevant l'adalimumab pour injection et de 0,2 % chez les patients témoins.

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

Dans des études cliniques comparatives de phase 3 portant sur l'adalimumab pour injection (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'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 2,4 % des patients recevant l'adalimumab pour injection, comparativement à 0,7 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives portant sur l'adalimumab pour injection (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'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 0,3 % des patients recevant l'adalimumab pour injection, comparativement à 0,6 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives de phase 3 portant sur l'adalimumab pour injection (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'uvéite et dans lesquelles l'exposition totalisait 165,4 années-patients et 119,8 années-patients respectivement chez les patients recevant l'adalimumab pour injection et les patients témoins, des élévations du taux d'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 2,4 % des patients recevant l'adalimumab pour injection et chez 2,4 % des patients témoins.

Pour toutes les indications chez l'adulte dans ces études cliniques, les patients qui présentaient des élévations du taux d'ALAT 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 pour injection. Le lien de causalité avec l'adalimumab pour injection n'a pas été établi.

Traitement concomitant avec 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 pour injection et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, comparativement à l'adalimumab pour injection administré en monothérapie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais 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 pour injection chez 3 046 patients, dont plus de 2 000 ont reçu ce produit pendant six mois et plus de 1 500 pendant plus de un an (études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013). On a étudié l'adalimumab pour injection 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 pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Fréquence relative des effets indésirables du médicament

Le **Tableau 3** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients qui ont reçu l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, et pour toutes les doses d'adalimumab pour injection étudiées, en comparaison avec le placebo ou le méthotrexate (étude DE013). La fréquence des effets indésirables était comparable, que l'adalimumab pour injection 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 3. Nombre et pourcentage de patients (≥ 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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines N = 1 247 n (%)	Adalimumab pour injection (toutes les doses étudiées) N = 1 922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	80 (6,4)	112 (5,8)	12 (1,7)	33 (12,8)
Diarrhée	47 (3,8)	60 (3,1)	17 (2,5)	18 (7,0)
Douleurs abdominales	22 (1,8)	29 (1,5)	5 (0,7)	3 (1,2)
Douleurs abdominales hautes	20 (1,6)	25 (1,3)	0 (0,0)	13 (5,1)
Ulcères buccaux	17 (1,4)	24 (1,2)	5 (0,7)	12 (4,7)
Dyspepsie	14 (1,1)	21 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Vomissements	16 (1,3)	20 (1,0)	5 (0,7)	6 (2,3)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection				
Irritation au point d'injection	74 (5,9)	122 (6,3)	61 (8,8)	3 (1,2)
Réaction au point d'injection	49 (3,9)	67 (3,5)	3 (0,4)	2 (0,8)
Douleur au point d'injection	36 (2,9)	63 (3,3)	24 (3,5)	6 (2,3)
Érythème au point d'injection	36 (2,9)	60 (3,1)	2 (0,3)	1 (0,4)
Fatigue	37 (3,0)	58 (3,0)	7 (1,0)	9 (3,5)
Éruption cutanée au point d'injection	17 (1,4)	22 (1,1)	2 (0,3)	0 (0,0)
Syndrome pseudo-grippal	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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines N = 1 247 n (%)	Adalimumab pour injection (toutes les doses étudiées) N = 1 922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
Infections et infestations				
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)
Investigations				
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)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Polyarthrite rhumatoïde	11 (0,9)	28 (1,5)	7 (1,0)	2 (0,8)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	75 (6,0)	124 (6,5)	14 (2,0)	14 (5,4)
Étourdissements	23 (1,8)	32 (1,7)	6 (0,9)	3 (1,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleurs pharyngolaryngées	33 (2,6)	44 (2,3)	9 (1,3)	7 (2,7)
Toux	31 (2,5)	42 (2,2)	4 (0,6)	9 (3,5)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruptions cutanées	44 (3,5)	66 (3,4)	9 (1,3)	8 (3,1)
Prurit	28 (2,2)	43 (2,2)	4 (0,6)	5 (1,9)
Alopécie	22 (1,8)	28 (1,5)	2 (0,3)	6 (2,3)
Éruptions cutanées prurigineuses	14 (1,1)	22 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,2)

s.c. = sous-cutanée

Rhumatisme psoriasique

Le **Tableau 4** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités avec l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines dans le cadre des études comparatives avec placebo et ouvertes.

Tableau 4. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant les phases comparatives avec placebo et ouvertes 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 N = 211 n (%)	Adalimumab pour injection 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines N = 202 n (%)	Adalimumab pour injection 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines N = 382 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (0,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection			
Réaction au point d'injection	5 (2,4)	11 (5,4)	21 (5,5)
Douleur au point d'injection	8 (3,8)	8 (4,0)	2 (0,5)
Érythème au point d'injection	0 (0,0)	4 (2,0)	2 (0,5)
Sensation de brûlure au point d'injection	4 (1,9)	4 (2,0)	4 (1,0)
Fatigue	5 (2,4)	0 (0,0)	4 (1,0)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (3,3)	8 (4,0)	17 (4,5)
Infection à herpès simplex	3 (1,4)	6 (3,0)	7 (1,8)
Infection fongique de la peau non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	-
Pharyngite	1 (0,5)	2 (1,0)	4 (1,0)
Sinusite	4 (1,9)	2 (1,0)	12 (3,1)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	2 (1,0)	6 (1,6)
Bronchite	1 (0,5)	1 (0,5)	5 (1,3)
Rhinopharyngite	2 (0,9)	1 (0,5)	8 (2,1)
Grippe	2 (0,9)	0 (0,0)	5 (1,3)
Investigations			
Anomalies de la fonction hépatique	1 (0,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	5 (2,4)	5 (2,5)	5 (1,3)
Paresthésie	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (0,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Rhinite non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	3 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Érythème	0 (0,0)	3 (1,5)	-

s.c. = sous-cutanée

Spondylarthrite ankylosante

L'emploi de l'adalimumab pour injection a été évalué dans le cadre de deux études comparatives avec placebo menées chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont reçu l'adalimumab pour injection 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 pour injection dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019 et DE031). Le **Tableau 5** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités avec l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

Tableau 5. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) 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 spondylarthrite ankylosante (études M03-607 et M03-606)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 40 mg, voie s.c., toutes les 2 semaines N = 246 n (%)	Placebo N = 151 n (%)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection		
Fatigue	5 (2,0)	3 (2,0)
Érythème au point d'injection	5 (2,0)	1 (0,7)
Irritation au point d'injection	4 (1,6)	2 (1,3)
Douleur au point d'injection	6 (2,4)	3 (2,0)
Réaction au point d'injection	8 (3,3)	1 (0,7)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8 (3,3)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (2,0)	2 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,2)	3 (2,0)
Céphalées	11 (4,5)	4 (2,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Eczéma	3 (1,2)	1 (0,7)
Prurit	4 (1,6)	1 (0,7)
Prurit généralisé	3 (1,2)	0 (0,0)
Éruptions cutanées	4 (1,6)	1 (0,7)
Urticaire	3 (1,2)	0 (0,0)

s.c. = sous-cutanée

Maladie de Crohn

L'emploi de l'adalimumab pour injection a été évalué chez plus de 1 500 patients atteints de la

maladie de Crohn, dans le cadre de cinq études comparatives avec placebo et de deux études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu l'adalimumab pour injection 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 comparative avec placebo M05-769. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé dans le cadre des études ouvertes à long terme où l'adalimumab pour injection a été administré pendant une période pouvant aller jusqu'à cinq ans. Le profil d'innocuité de l'adalimumab pour injection dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas changé.

Le **Tableau 6** et le **Tableau 7** résument respectivement les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de la maladie de Crohn et traités avec l'adalimumab pour injection dans le cadre d'études sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien avec l'adalimumab pour injection.

Tableau 6. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables 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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 235 n (%)	Adalimumab pour injection 80 mg/40 mg N = 75 n (%)	Placebo N = 240 n (%)
Troubles oculaires			
Pigmentation de la cornée	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la vue	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleurs abdominales	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)
Douleurs abdominales basses	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Changement de la fréquence des selles	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Chéillite	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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 235	Adalimumab pour injection 80 mg/40 mg N = 75	Placebo N = 240 n (%)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection			
Asthénie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Frissons	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (0,4)
Fatigue	2 (0,9)	1 (1,3)	10 (4,2)
Symptômes pseudo-grippaux	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (0,8)
Ecchymose au point d'injection	5 (2,1)	1 (1,3)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	19 (8,1)	8 (10,7)	14 (5,8)
Douleur au point d'injection	6 (2,6)	4 (5,3)	9 (3,8)
Prurit au point d'injection	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Réaction au point d'injection	11 (4,7)	5 (6,7)	6 (2,5)
Douleur	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Pyrexie	3 (1,3)	3 (1,3)	3 (1,3)
Infections et infestations			
Infection à staphylocoque	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Investigations			
Anticorps anti-ADN double brin	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de globules blancs	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hypokaliémie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	3 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,8)
Dorsalgie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Douleur dans les extrémités	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Céphalées	8 (3,4)	2 (2,7)	7 (2,9)
Syndrome des jambes sans repos	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins			
Prurit génital chez la femme	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 235	Adalimumab pour injection 80 mg/40 mg N = 75	Placebo N = 240 n (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Eczéma	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Érythème	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (0,4)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
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 7. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables 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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection, voie s.c., 40 mg toutes les 2 semaines, 40 mg une fois par semaine N = 554 n (%)	Placebo N = 279 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	7 (1,3)	4 (1,4)
Maladie de Crohn	9 (1,6)	9 (3,2)
Diarrhée	7 (1,3)	1 (0,4)
Nausées	9 (1,6)	5 (1,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection		
Fatigue	10 (1,8)	1 (0,4)
Ecchymose au point d'injection	6 (1,1)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	10 (1,8)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	18 (3,2)	2 (0,7)
Douleur au point d'injection	8 (1,4)	2 (0,7)
Réaction au point d'injection	26 (4,7)	1 (0,4)
Pyrexie	7 (1,3)	5 (1,8)
Infections et infestations		
Infection à herpès simplex	6 (1,1)	4 (1,4)
Rhinopharyngite	8 (1,4)	2 (0,7)
Rhinite	7 (1,3)	1 (0,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	9 (1,6)	2 (0,7)
Troubles du système		

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection, voie s.c., 40 mg toutes les 2 semaines, 40 mg une fois par semaine N = 554 n (%)	Placebo N = 279 n (%)
nerveux		
Céphalées	19 (3,4)	6 (2,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruptions cutanées	11 (2,0)	5 (1,8)

s.c. = sous-cutanée

Colite ulcéreuse

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

Le **Tableau 8** et le **Tableau 9** résument les effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des patients atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu l'adalimumab pour injection durant les périodes de traitement d'induction et de traitement d'entretien, respectivement.

Tableau 8. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction dans le cadre des études sur la colite ulcéreuse (études M06-826 et M06-827)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 480	Adalimumab pour injection 80 mg/40 mg N = 130	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	17 (3,5)	7 (5,4)	27 (5,6)
Douleurs abdominales	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,4)
Colite ulcéreuse	7 (1,5)	2 (1,5)	8 (1,7)
Nausées	6 (1,3)	1 (0,8)	7 (1,4)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	44 (9,2)	8 (6,2)	34 (7,0)
Fatigue	9 (1,9)	1 (0,8)	7 (1,4)
Symptômes pseudo-grippaux	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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 480	Adalimumab pour injection 80 mg/40 mg N = 130	Placebo N = 483 n (%)
Infections et infestations	19 (4,0)	7 (5,4)	24 (5,0)
Infection à 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)
Troubles du système nerveux	14 (2,9)	2 (1,5)	25 (5,2)
Céphalées	7 (1,5)	2 (1,5)	20 (4,1)
Troubles psychiatriques	1 (0,2)	2 (1,5)	4 (0,8)
Anxiété	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	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 9. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction et le traitement d'entretien de la phase à double insu des études sur la colite ulcéreuse (études M06-826 et M06-827)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 480 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	31 (6,5)	36 (7,5)
Colite ulcéreuse	12 (2,5)	14 (2,9)
Nausées	9 (1,9)	9 (1,9)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	64 (13,3)	38 (7,9)
Fatigue	10 (2,1)	8 (1,7)
Symptômes pseudo-grippaux	3 (0,6)	5 (1,0)
Érythème au point d'injection	15 (3,1)	3 (0,6)
Douleur au point d'injection	11 (2,3)	12 (2,5)
Prurit au point d'injection	9 (1,9)	2 (0,4)
Réaction au point d'injection	11 (2,3)	2 (0,4)
Enflure au point d'injection	5 (1,0)	0 (0,0)
Malaise	5 (1,0)	2 (0,4)
Œdème périphérique	5 (1,0)	1 (0,2)
Pyrexie	3 (0,6)	9 (1,9)
Infections et infestations	40 (8,3)	42 (8,7)
Grippe	0 (0,0)	5 (1,0)
Rhinopharyngite	9 (1,9)	7 (1,4)
Infection des voies respiratoires	5 (1,0)	7 (1,4)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 480 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
supérieures		
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	12 (2,5)	12 (2,5)
Arthralgie	5 (1,0)	4 (0,8)
Troubles du système nerveux	19 (4,0)	28 (5,8)
Céphalées	10 (2,1)	22 (4,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	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 indésirables sérieux ayant entraîné l'hospitalisation ont été signalés chez 18 % (67/379) des patients traités avec l'adalimumab pour injection, 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 indésirables du médicament les plus fréquents (≥ 5 %) chez les patients recevant l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection 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 deux cas de leucopénie grave chez les 480 patients traités avec l'adalimumab pour injection, 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 indésirable sérieux le plus fréquent signalé chez plus de un patient et survenant plus souvent chez les patients traités avec l'adalimumab pour injection, comparativement à ceux recevant le placebo, après ajustement pour l'exposition, était la thrombose veineuse profonde, qui a été observée chez deux patients (4 %, 1,12 événement/100 années-patients).

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

L'effet indésirable le plus souvent associé à l'interruption du traitement signalé chez plus de un 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 pour injection a été évalué chez 727 patients adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de trois études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte.

Le **Tableau 10** résume les effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des patients atteints d'hidradénite suppurée et traités avec l'adalimumab pour injection durant la phase comparative avec placebo de ces études.

Tableau 3. Nombre et pourcentage de patients (≥ 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 des études comparatives sur l'hidradénite suppurée (études M10-467, M11-313 et M11-810)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 40 mg toutes les 2 semaines N = 52; n (%)	Adalimumab pour injection 40 mg une fois par semaine N = 367; n (%)	Placebo N = 366; n (%)
Troubles oculaires			
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)
Troubles gastro-intestinaux			
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)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection			
Asthénie	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,4)
Frissons	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,3)
Fatigue	1 (1,9)	4 (1,1)	4 (1,1)
Érythème au point d'injection	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection	0 (0,0)	6 (1,6)	6 (1,6)
Prurit au point d'injection	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Réaction au point d'injection	1 (1,9)	3 (0,8)	1 (0,3)
Œdème	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pyrexie	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Infections et infestations			
Bronchite	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (1,4)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 40 mg toutes les 2 semaines N = 52; n (%)	Adalimumab pour injection 40 mg une fois par semaine N = 367; n (%)	Placebo N = 366; n (%)
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)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleur dans les extrémités	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux			
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)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
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)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
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)

Psoriasis

L'emploi de l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection 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 pour injection dans le cadre de l'étude ouverte à long terme concordent avec le profil d'innocuité de l'adalimumab pour injection observé dans d'autres études sur le psoriasis. Le **Tableau 11** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de psoriasis qui ont reçu une dose initiale d'adalimumab pour injection de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines,

comparativement au placebo et au méthotrexate.

Tableau 4. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables 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)

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 80 mg x 1, puis 40 mg toutes les 2 semaines (voie s.c.) N = 966; n (%)	Placebo + MTX N = 613 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	10 (1,0)	11 (1,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection		
Réaction au point d'injection	29 (3,0)	9 (1,5)
Irritation au point d'injection	16 (1,7)	6 (1,0)
Douleur au point d'injection	14 (1,5)	9 (1,5)
Fatigue	10 (1,0)	5 (0,8)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (1,2)	3 (0,5)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	10 (1,0)	3 (0,5)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (2,0)	14 (2,3)

s.c. = sous-cutanée; MTX = méthotrexate

Uvéite

L'emploi d'adalimumab pour injection a été évalué chez 500 patients adultes atteints d'uvéite, dans le cadre de deux études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité de l'adalimumab pour injection chez les patients adultes atteints d'uvéite concordait avec le profil d'innocuité connu de l'adalimumab pour injection. 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 pour injection observé dans les études comparatives sur l'uvéite; le taux d'incidence des effets secondaires sévères et graves (y compris des infections graves) 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 12** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients adultes atteints d'uvéite qui ont reçu une dose initiale d'adalimumab pour injection de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

Tableau 5. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le

**médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur l'uvéïte
chez l'adulte (études M10-877 et M10-880)**

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 80 mg x 1, puis 40 mg toutes les 2 semaines (voie s.c.) N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
Troubles cardiaques	6 (2,4)	1 (0,4)
Palpitations	4 (1,6)	1 (0,4)
Troubles auditifs et labyrinthiques	2 (0,8)	4 (1,6)
Tinnitus	1 (0,4)	3 (1,2)
Troubles endocriniens	5 (2,0)	4 (1,6)
Syndrome de Cushing	3 (1,2)	3 (1,2)
Troubles oculaires	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)
Uvéïte	3 (1,2)	6 (2,4)
Troubles gastro-intestinaux	26 (10,4)	17 (6,8)
Gêne abdominale	3 (1,2)	1 (0,4)
Douleurs abdominales hautes	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)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	50 (20,0)	38 (15,2)
Fatigue	13 (5,2)	11 (4,4)
Ecchymose au point d'injection	2 (0,8)	3 (1,2)
Érythème au point d'injection	4 (1,6)	1 (0,4)
Douleur au point d'injection	10 (4,0)	12 (4,8)
Éruption cutanée au point d'injection	6 (2,4)	1 (0,4)
Enflure au point d'injection	4 (1,6)	0
Malaise	2 (0,8)	4 (1,6)
Œdème périphérique	5 (2,0)	3 (1,2)
Enflure périphérique	3 (1,2)	0
Pyrexie	4 (1,6)	2 (0,8)
Infections et infestations	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 respiratoires supérieures	7 (2,8)	3 (1,2)
Infection urinaire	7 (2,8)	5 (2,0)
Investigations	32 (12,8)	18 (7,2)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	8 (3,2)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	7 (2,8)	0
Augmentation de la créatininémie	3 (1,2)	2 (0,8)
Augmentation de la tension artérielle	4 (1,6)	0

Classification par système-organe	Adalimumab pour injection 80 mg x 1, puis 40 mg toutes les 2 semaines (voie s.c.) N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
	Augmentation de la pression intraoculaire	5 (2,0)
Gain pondéral	5 (2,0)	2 (0,8)
Augmentation du nombre de leucocytes	3 (1,2)	1 (0,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels	12 (4,8)	8 (3,2)
Diabète sucré	0	4 (1,6)
Augmentation de l'appétit	1 (0,4)	4 (1,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	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)
Troubles du système nerveux	29 (11,6)	16 (6,4)
Étourdissements	2 (0,8)	4 (1,6)
Céphalées	12 (4,8)	12 (4,8)
Paresthésie	7 (2,8)	1 (0,4)
Tremblements	4 (1,6)	1 (0,4)
Troubles psychiatriques	24 (9,6)	10 (4,0)
Anxiété	4 (1,6)	0
Insomnie	13 (5,2)	7 (2,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	18 (7,2)	8 (3,2)
Toux	5 (2,0)	3 (1,2)
Dyspnée	2 (0,8)	3 (1,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	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)
Troubles vasculaires	12 (4,8)	10 (4,0)
Bouffées de chaleur	4 (1,6)	2 (0,8)
Hypertension	4 (1,6)	3 (1,2)

s.c. = sous-cutanée

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets indésirables du médicament les plus fréquents ($\geq 5\%$) chez les patients recevant l'adalimumab pour injection 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 indésirable grave le plus fréquent signalé chez plus de un patient et survenant plus souvent chez les patients traités avec l'adalimumab pour injection, comparativement à ceux recevant le placebo, était la pneumonie (n = 2). Dans le cadre du programme global de développement du traitement de l'uvéïte avec l'adalimumab pour injection comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, l'effet indésirable grave le plus fréquemment signalé était la cataracte (n = 7 patients).

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

Autres effets indésirables fréquents rapportés dans les études cliniques

Les autres effets indésirables fréquents (incidence ≥ 1 %) du médicament observés durant les études cliniques pour les différentes indications étaient notamment :

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Tableau 6. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative avec placebo et à double insu de l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038)

Classification par système-organe/ Terminologie MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab pour injection N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab pour injection N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab pour injection N = 68 n (%)
Tout effet indésirable ayant au moins un lien possible	17 (45,9)	22 (57,9)	9 (32,1)	16 (53,3)	26 (40,0)	38 (55,9)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	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)
Troubles auditifs et labyrinthiques	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Otalgie	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Troubles gastro-intestinaux	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)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	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 pseudo-grippaux	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)
Troubles du système immunitaire	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Hypersensibilité	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)

Classification par système-organe/ Terminologie MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab pour injection N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab pour injection N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab pour injection N = 68 n (%)
Infections et infestations	7 (18,9)	10 (26,3)	3 (10,7)	6 (20,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Amygdalite aiguë	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Bronchite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Infection de l'oreille	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Folliculite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Infection fongique	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection à herpès simplex	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Infection herpétique	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Impétigo	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Grippe	0	1 (2,6)	1 (3,6)	1 (3,3)	1 (1,5)	2 (2,9)
Molluscum contagiosum	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Herpès buccal	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Paronychie	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Pharyngoamygdalite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Rhinite	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Sinusite	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection de la peau à staphylocoque	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (5,4)	3 (7,9)	0	2 (6,7)	2 (3,1)	5 (7,4)
Infection des voies urinaires	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection virale	1 (2,7)	3 (7,9)	0	0	1 (1,5)	3 (4,4)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (2,7)*	0*	1 (3,6)*	0*	2 (3,1)*	0*
Excoriation†	1 (2,7)	4 (10,5)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	7 (10,3)
Blessure	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Égratignure	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Investigations	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)
Troubles métaboliques et nutritionnels	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Anomalie enzymatique	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0

Classification par système-organe/ Terminologie MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab pour injection N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab pour injection N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab pour injection N = 68 n (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	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
Troubles du système nerveux	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)
Troubles rénaux et urinaires	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
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	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)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	1 (2,7)*	1 (2,6)*	0	1 (3,3)*	1 (1,5)*	2 (2,9)*
Acné	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Dermatite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Éruption cutanée [†]	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 indésirables qui étaient considérés par l'investigateur comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.

[†] Ces effets indésirables 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 l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo dans le cadre de l'étude.

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

Durant la phase à double insu de l'étude DE038, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) observés chez les patients recevant l'adalimumab pour injection 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**).

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

Dans l'étude M10-444, l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection. 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 avec l'adalimumab pour injection dans le cadre de l'étude.

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

Hidradénite suppurée

Aucune étude clinique n'a porté sur l'innocuité de l'adalimumab pour injection chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée.

Uvéite chez l'enfant

Le **Tableau 14** présente un résumé des effets indésirables du médicament signalés lors de l'étude SYCAMORE à une fréquence d'au moins 1 % chez les enfants faisant l'objet d'une indication pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique évolutive accompagnée d'une uvéite antérieure non infectieuse chronique au moyen de l'adalimumab pour injection en association avec le méthotrexate.

Tableau 7. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant l'étude SYCAMORE sur l'uvéite chez l'enfant

Classification par système- organe	Adalimumab pour injection N = 60; n (%)	Placebo N = 30; n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	4 (6,7)	0
Lymphadénopathie	3 (5,0)	0
Neutropénie	1 (1,7)	0
Troubles oculaires	4 (6,7)	4 (13,3)
Poussée dans 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)
Déficiences visuelle	1 (1,7)	0
Troubles gastro-intestinaux	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)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	23 (38,3)	5 (16,7)
Malaise thoracique	1 (1,7)	0
Fatigue	0	1 (3,3)
Syndrome pseudo-grippal	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
Réaction au point d'injection	6 (10,0)	0
Enflure au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Vésicules 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

Classification par système- organe	Adalimumab pour injection N = 60; n (%)	Placebo N = 30; n (%)
Infections et infestations	32 (53,3)	8 (26,7)
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)
Morsure infectée	1 (1,7)	0
Infection	1 (1,7)	0
Infection localisée	0	1 (3,3)
Infection des voies respiratoires inférieures	8 (13,3)	2 (6,7)
Molluscum contagiosum	2 (3,3)	0
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 urinaire	6 (10,0)	2 (6,7)
Varicelle	1 (1,7)	0
Infection virale	8 (13,3)	1 (3,3)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (1,7)	0
Contusion	1 (1,7)	0
Investigations	6 (10,0)	1 (3,3)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	3 (5,0)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	2 (3,3)	0
Augmentation du taux de phosphatase alcaline sanguine	1 (1,7)	0
Anomalies de la fonction hépatique	1 (1,7)	0

Classification par système- organe	Adalimumab pour injection N = 60; n (%)	Placebo N = 30; n (%)
Réduction du nombre de neutrophiles	0	1 (3,3)
Anomalies de la vitesse de sédimentation globulaire	1 (1,7)	0
Résultat positif au test de dépistage des rubulavirus	1 (1,7)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels	3 (5,0)	0
Diminution de l'appétit	2 (3,3)	0
Déshydratation	1 (1,7)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	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
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)	4 (6,7)	0
Papillome cutané	4 (6,7)	0
Troubles du système nerveux	5 (8,3)	1 (3,3)
Céphalées	5 (8,3)	1 (3,3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1 (1,7)	0
Prurit génital	1 (1,7)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	12 (20,0)	2 (6,7)
Toux	9 (15,0)	2 (6,7)
Gêne nasale	2 (3,3)	0
Douleur oropharyngée	8 (13,3)	0
Toux productive	1 (1,7)	0
Ronflements	1 (1,7)	0
Hypertrophie des amygdales	1 (1,7)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	3 (5,0)	2 (6,7)
Dermatite	0	1 (3,3)
Érythème	1 (1,7)	0
Ongle incarné	1 (1,7)	0
Éruption cutanée	1 (1,7)	1 (3,3)

Dans l'étude SYCAMORE, l'adalimumab pour injection a été évalué chez 90 enfants (répartis aléatoirement pour recevoir l'adalimumab pour injection ou un placebo selon un rapport de 2:1)

atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique accompagnée d'arthrite juvénile idiopathique évolutive. Dans l'ensemble, les effets indésirables graves ont été observés chez 22 % des patients traités avec l'adalimumab pour injection en association avec le MTX; ils comprenaient : varicelle, infection à streptocoque, infection virale, diarrhée, syncope, scarlatine, cellulite, morsure infectée, infection des voies respiratoires inférieures, cataracte, exploration des testicules, prophylaxie antivirale, intoxication alimentaire et hypertrophie des amygdales. Des infections graves ont été observées chez 13 % des patients recevant l'adalimumab pour injection. Les effets indésirables graves étaient plus fréquents chez les enfants de quatre ans et moins.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, neutropénie, pancytopenie
Troubles cardiaques :	arythmie supraventriculaire, arrêt cardiaque, douleurs thoraciques, palpitations
Troubles oculaires :	blépharite, diplopie, enflure des yeux
Troubles gastro-intestinaux :	douleurs abdominales, fistule anale, maladie de Crohn, selles fréquentes, hématochézie, hémorragie hémorroïdale, pancréatite, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	décès, douleurs thoraciques non cardiaques, pyrexie
Troubles hépatobiliaires :	nécrose hépatique
Troubles du système immunitaire :	hypersensibilité
Infections et infestations :	abcès, abcès sur un membre, arthrite bactérienne, bronchite, bronchopneumonie, cellulite, cystite, infection liée au dispositif d'administration, diverticulite, érysipèle, état septique à <i>Escherichia</i> , gastroentérite, herpès génital, infection herpétique, zona, histoplasmosse, ulcère cutané infecté, infection, pneumonie lobaire, infection des voies respiratoires inférieures, méningite virale, infection à une bactérie du complexe <i>Mycobacterium avium</i> , fasciite nécrosante, abcès péri-anal, pharyngite, pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, état septique, choc septique, sinusite, tuberculose, infection des voies urinaires, urosepsie, infection virale, infection de plaies

Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales :	complication de plaie postopératoire
Investigations :	anticorps anti-ADN double brin, augmentation du taux des enzymes hépatiques
Troubles métaboliques et nutritionnels :	hyperglycémie*
Troubles musculosquelettiques et 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 urinaires :	nycturie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	dysplasie du col de l'utérus, hyperplasie de l'endomètre
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	bronchospasme, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, pneumonite, insuffisance respiratoire
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	psoriasis, psoriasis pustuleux, éruptions cutanées
Troubles chirurgicaux et médicaux :	arthrodèse
Troubles vasculaires :	collapsus circulatoire, vascularite rhumatoïde

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique 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 indésirable.

Enfants

Dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), on a observé des élévations marquées des taux d'ALAT et d'aspartate aminotransférase (ASAT) [dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la normale], chez 10 des 171 patients (5,8 %) et 5 des 171 patients (2,9 %) recevant l'adalimumab pour injection, 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 pour injection + MTX que chez ceux recevant l'adalimumab pour injection en monothérapie (ALAT : 9,5 % vs 2,3 %; ASAT : 5,9 % vs 0 %).

Aucune élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT égale ou supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale n'est survenue au cours de l'étude ouverte sur l'adalimumab pour

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

injection chez des patients de 2 ans à moins de 4 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude M10-444).

Adultes

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

Au cours des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique, l'élévation des taux d'ALAT 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'ALAT était semblable chez les patients qui recevaient l'adalimumab pour injection et ceux qui recevaient le placebo.

Pour toutes les maladies pour lesquelles l'adalimumab est indiqué, les patients qui présentaient une élévation des taux d'ALAT étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas, les élévations étaient transitoires et ont disparu avec la poursuite du traitement avec l'adalimumab pour injection.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de l'adalimumab :

Infections :	infections chez les enfants exposés <i>in utero</i> , légionellose, listériose, réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) [†]
Néoplasie :	lymphome T hépatosplénique [†] , leucémie [†] , tumeur de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané)
Réactions cutanées :	alopécie, vascularite cutanée, érythème polymorphe, réaction cutanée lichénoïde ^{**} , apparition ou aggravation d'un psoriasis (y compris d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire)*, syndrome de Stevens-Johnson
Réactions d'hypersensibilité :	anaphylaxie [†] , œdème de Quincke (angio-œdème) et œdème angioneurotique
Troubles cardiaques :	infarctus du myocarde
Troubles du système immunitaire :	sarcoïdose
Troubles du système nerveux :	accident cérébrovasculaire, troubles démyélinisants (par exemple, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique)
Troubles gastro-intestinaux :	diverticulite, perforation de l'intestin, pancréatite
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	pyrexie

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Troubles hématologiques :	thrombocytopénie [†]
Troubles hépatobiliaires :	insuffisance hépatique, hépatite, hépatite auto-immune
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	syndrome pseudo-lupique ^{†*}
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle, dont la fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire
Troubles vasculaires :	thrombose veineuse profonde, vascularite généralisée

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

* Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables**.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- On a fait état de cas d'infections graves et d'états septiques, y compris de décès, liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab pour injection. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à la polyarthrite rhumatoïde, pourrait prédisposer aux infections. Des cas de tuberculose et d'infections envahissantes imputables à un champignon opportuniste ont été observés chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab pour injection.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 8. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du médicament concomitant	Commentaire clinique
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 pour injection, peut également entraîner des toxicités semblables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF).
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 pour injection, influe sur l'expression des enzymes du CYP450. Par conséquent, lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement avec l'adalimumab pour injection chez des patients recevant des substrats du CYP450 ayant un faible indice thérapeutique, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex., warfarine) ou les concentrations du médicament (p. ex., cyclosporine ou théophylline) et d'ajuster au besoin la dose du médicament en question.
Méthotrexate (MTX)	Après l'administration d'adalimumab pour injection à 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient un traitement stable avec le méthotrexate (MTX), on n'a observé aucune altération statistiquement significative de la courbe des concentrations plasmatiques de MTX. En revanche, la prise de doses uniques et multiples de MTX s'est traduite par une réduction respective de 29 et 44 % de la clairance apparente de l'adalimumab pour injection chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE).

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

ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; TNF = facteur de nécrose tumorale

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'adalimumab pour injection 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 pour injection provoque également la lyse des cellules qui expriment le TNF à leur surface. L'adalimumab pour injection 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 pour injection module en outre les réponses biologiques déclenchées ou régulées par le TNF, dont les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 x $10^{-10}M$).

10.2 Pharmacodynamie

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

La relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab pour injection et l'efficacité mesurée au moyen des critères de réponse (ACR 20) de l'American College of Rheumatology semble obéir à l'équation de l'effet maximum (E_{max}) de Hill, comme on peut le voir à la

Figure 1.

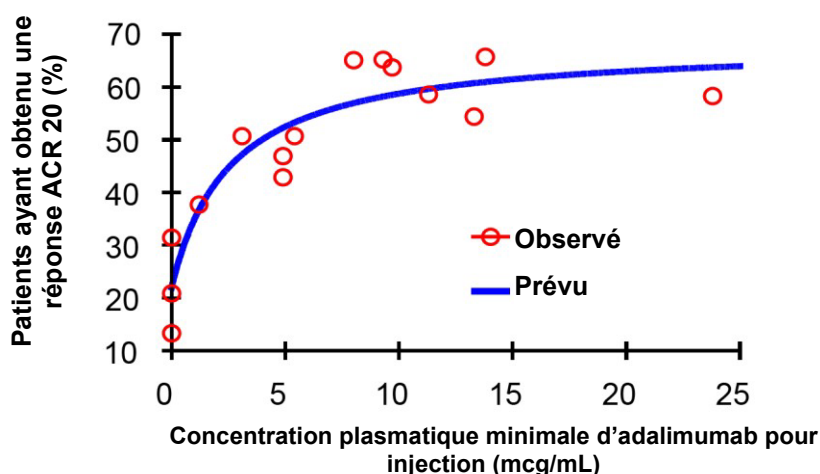


Figure 1 Relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab pour injection et l'efficacité, mesurée suivant les critères de réponse ACR 20 de l'American College of Rheumatology.

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/m² (jusqu'à un maximum de 40 mg) d'adalimumab pour

injection 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 pour injection à l'état d'équilibre (valeurs mesurées entre les semaines 20 et 48) étaient de $5,5 \pm 5,6$ mcg/mL (102 % du coefficient de variation) chez les patients recevant l'adalimumab pour injection en monothérapie et de $10,9 \pm 5,2$ mcg/mL (47,7 % du coefficient de variation) chez ceux recevant l'adalimumab pour injection 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^2 d'adalimumab pour injection, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab pour injection à l'état d'équilibre étaient de $6,0 \pm 6,1$ mcg/mL (101 % du coefficient de variation) chez les patients recevant l'adalimumab pour injection en monothérapie et de $7,9 \pm 5,6$ mcg/mL (71,2 % du coefficient de variation) chez ceux recevant l'adalimumab pour injection en association avec le MTX.

Chez l'adolescent atteint d'hidradénite suppurée, l'exposition à l'adalimumab administré par injection a été estimée par simulation et modélisation des paramètres pharmacocinétiques d'une population d'après les données pharmacocinétiques obtenues dans le cadre d'autres indications chez les enfants (psoriasis, arthrite juvénile idiopathique et arthrite liée à une enthésite chez l'enfant). Chez l'adolescent atteint d'hidradénite suppurée recevant la posologie recommandée, les concentrations sériques d'adalimumab administré par injection devraient être semblables à celles observées chez l'adulte atteint d'hidradénite suppurée (concentration minimale à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 mcg/mL).

Chez l'enfant atteint d'uvéïte, l'exposition à l'adalimumab administré par injection a été estimée par simulation et modélisation des paramètres pharmacocinétiques d'une population d'après les données pharmacocinétiques obtenues dans le cadre d'autres indications chez les enfants (N = 524) [psoriasis (enfants de 5 à 18 ans, n = 109), arthrite juvénile idiopathique (enfants de 2 à 17 ans, n = 181), maladie de Crohn (enfants de 6 à 17 ans, n = 189) et arthrite liée à l'enthésite (enfants de 6 à 18 ans, n = 45)]. On ne dispose d'aucune donnée portant sur l'exposition clinique après l'administration d'une dose de départ à des enfants de moins de six ans. Les valeurs prévues de l'exposition indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de départ peut entraîner une hausse de l'exposition générale initialement.

Adultes

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

À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab pour injection administré respectivement sans MTX et avec du MTX à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'établit à environ 5 mcg/mL et entre 8 et 9 mcg/mL. Les concentrations plasmatiques minimales d'adalimumab pour injection 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

*Pr*HADLIMA® (adalimumab)

*Pr*HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 pour injection chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance apparente de l'adalimumab pour injection tend à augmenter en présence d'anticorps anti-adalimumab pour injection.

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

Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, l'administration d'une dose de départ de 160 mg d'adalimumab pour injection à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab pour injection à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une analyse démographique de pharmacocinétique de l'adalimumab pour injection chez des patients atteints de la maladie de Crohn a révélé que la clairance apparente de l'adalimumab pour injection 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 pour injection à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab pour injection à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale d'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 pour injection à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab pour injection à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale d'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection 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

pour injection à la semaine 0 suivis de 40 mg d'adalimumab pour injection toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1 a produit une concentration moyenne à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 mcg/mL.

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

Distribution : Chez cinq patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les valeurs des concentrations d'adalimumab pour injection 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 pour injection. Cependant, comme l'adalimumab pour injection 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 pour injection. Cependant, comme l'adalimumab pour injection 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 et états pathologiques particuliers

Enfants : L'adalimumab pour injection n'a pas été étudié 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.

Aucune étude clinique ne porte sur l'adalimumab pour injection chez les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints d'hidradénite suppurée. L'utilisation de l'adalimumab pour injection chez l'adolescent est appuyée par des données probantes tirées d'études adéquates et bien contrôlées sur l'adalimumab pour injection menées auprès d'adultes atteints d'hidradénite suppurée, et par des données obtenues par simulation et modélisation de paramètres pharmacocinétiques. L'utilisation de l'adalimumab pour injection n'a pas été établie chez les patients de moins de 12 ans atteints d'hidradénite suppurée.

L'adalimumab pour injection n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de deux ans atteint d'uvéïte. Les données concernant les enfants âgés de deux ans à moins de trois ans atteints d'uvéïte sont très limitées.

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

*Pr*HADLIMA® (adalimumab)

*Pr*HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

Sexe : D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab pour injection 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 pour injection.

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

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

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Le patient a la possibilité de conserver HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à 40 mg/0,8 mL à une température maximale de 25 °C (77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 28 jours. Il faut jeter HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à 40 mg/0,8 mL s'il a été conservé à une température maximale de 25 °C (77 °F) et n'a pas été utilisé à l'intérieur de cette période de 28 jours.

Le patient a la possibilité de conserver HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à 40 mg/0,4 mL à une température maximale de 25 °C (77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 31 jours. Il faut jeter HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) à 40 mg/0,4 mL s'il a été conservé à une température maximale de 25 °C (77 °F) et n'a pas été utilisé à l'intérieur de cette période de 31 jours.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 l'auto-injecteur) 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 l'auto-injecteur). Il doit observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles, des seringues et des auto-injecteurs. **NE JAMAIS** mettre l'aiguille ou la seringue souillée (y compris l'auto-injecteur) dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Adalimumab

Nom 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 comprend 1 330 acides aminés et a une masse moléculaire apparente d'environ 148 kilodaltons (kDa).

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) est une solution limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation. Chaque dispositif à dose unique HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] contient une solution d'adalimumab de 40 mg/0,8 mL ainsi que de l'acide citrique monohydraté, du citrate de sodium dihydraté, de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, du sorbitol, du polysorbate 20 et de l'eau pour injection.

Caractéristiques du produit :

HADLIMA[®] (ou HADLIMA[®] PushTouch[®]) [adalimumab pour injection] est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 ayant une affinité spécifique pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain. L'adalimumab est un anticorps dont les chaînes légères et lourdes sont constituées de régions variables humanisées et de régions constantes IgG1:kappa humaines. L'adalimumab est produit par technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de mammifères et purifié grâce à un processus comportant des étapes d'inactivation et d'extraction virales précises. Il est formé de 1 330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kDa.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre HADLIMA® et le médicament biologique de référence comprennent :

- l'étude clinique de phase I SB5-G11-NHV, une étude pharmacocinétique comparative menée auprès de sujets en santé;
- l'étude clinique de phase III SB5-G31-RA, une étude comparative visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX.

Le **Tableau 16** présente un aperçu de la méthodologie des études et des caractéristiques démographiques des patients pour chaque étude clinique.

Tableau 9. Résumé des caractéristiques démographiques et de la méthodologie des études

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SB5-G11-NHV	Phase I (étude comparative sur la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité) Étude avec répartition aléatoire, à simple insu, en mode parallèle, à trois groupes et à dose unique.	HADLIMA®, Humira® d'origine européenne (EU) ou Humira® d'origine américaine (US); dose unique de 40 mg par injection s.c. Durée totale : 10 semaines	189 sujets en santé (63 sujets par groupe)	39,5 (18 à 55) <u>HADLIMA®</u> 38,3 (18 à 55) <u>Humira® EU</u> 40,2 (18 à 54) <u>Humira® US</u> 40,0 (21 à 55)	Hommes : 174 (92,1 %) Femmes : 15 (7,9 %) <u>HADLIMA®</u> Hommes : 59 (93,7 %) Femmes : 4 (6,3 %) <u>Humira® EU</u> Hommes : 58 (92,1 %) Femmes : 5 (7,9 %) <u>Humira® US</u> Hommes : 57 (90,5 %) Femmes : 6 (9,5 %)

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SB5-G31-RA	Phase III (étude comparative sur l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité) Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et en mode parallèle	HADLIMA® ou Humira® EU; 40 mg par injection s.c. toutes les 2 semaines; période de traitement actif de 52 semaines et période de suivi de l'innocuité de 8 semaines.	544 sujets atteints de PR (HADLIMA® : 271, Humira® EU : 273)	51,2 (18 à 75) <u>HADLIMA®</u> 49,8 (20 à 75) <u>Humira® EU</u> 52,5 (18 à 74)	Hommes : 103 (18,9 %) Femmes : 441 (81,1 %) <u>HADLIMA®</u> Hommes : 54 (19,9 %) Femmes : 217 (80,1 %) <u>Humira® EU</u> Hommes : 49 (17,9 %) Femmes : 224 (82,1 %)

MTX : méthotrexate; PR : polyarthrite rhumatoïde; s.c. : sous-cutanée

L'étude SB5-G11-NHV était une étude avec répartition aléatoire, à simple insu, à trois groupes, en mode parallèle et à dose unique visant à comparer la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de trois préparations d'adalimumab pour injection (HADLIMA®, Humira® EU et Humira® US) chez des sujets en santé.

L'étude a été menée chez 189 sujets en santé (63 dans chaque groupe). Dans le cadre de l'étude, les sujets recevaient à jeun une seule dose d'HADLIMA®, d'Humira® US ou d'Humira® EU de 40 mg par voie sous-cutanée, suivie d'une évaluation sur 71 jours des propriétés pharmacocinétiques, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'immunogénicité de l'adalimumab pour injection. Deux sujets (un dans le groupe HADLIMA® et un dans le groupe Humira® US) n'ont pas terminé l'étude. Ainsi, 62 patients ont été pris en compte dans les comparaisons statistiques respectives.

L'étude SB5-G31-RA était une étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire menée à double insu en mode parallèle auprès de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX.

Au total, 544 patients adultes (de 18 à 75 ans) atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX ont été recrutés et ont fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir HADLIMA® à 40 mg ou Humira® EU à 40 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 24. Les patients du groupe Humira® EU ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire à la semaine 24 pour poursuivre Humira® EU à 40 mg ou passer à HADLIMA® à 40 mg jusqu'à la semaine 50. Les patients qui ont reçu HADLIMA® à la semaine 0 ont continué de recevoir HADLIMA® à 40 mg jusqu'à la semaine 50.

L'objectif principal consistait à démontrer la comparabilité du taux de réponse ACR 20 à la semaine 24 entre HADLIMA® et Humira® au moyen d'une marge d'équivalence correspondant à $\pm 15\%$ de différence dans les taux de réponse.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

14.3.1 Pharmacocinétique

Étude pharmacocinétique comparative SB5-G11-NHV

Les critères de comparabilité ont été atteints pour les paramètres pharmacocinétiques C_{max} et ASC_{fin} , car le point d'estimation des rapports des moyennes géométriques d'HADLIMA® et d'Humira® EU associés à la C_{max} et l'intervalle de confiance à 90 % associé à l' ASC_{fin} se trouvaient à l'intérieur des marges acceptables de 80,0 % à 125,0 % (voir le **Tableau 17**).

Tableau 10. Étude SB5-G11-NHV : Analyse des paramètres pharmacocinétiques principaux (à partir de données mesurées)

Adalimumab pour injection (1 x 40 mg) À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%) [§]	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{fin} (mcg·h/mL)	1 748,6 1 934,5 (41,1 %)	1 915,4 2 062,8 (38,8 %)	91,3	80,1 – 104,0
ASC_{inf} (mcg·h/mL)	2 262,1 2 405,6 (34,3 %)	2 284,3 2 435,5 (37,6 %)	99,0	88,5 – 110,8
C_{max} (mcg/mL)	3,0 3,2 (32,1 %)	3,3 3,5 (33,3 %)	90,5	82,2 – 99,6
T_{max} (h)	182,1 (53,2 %)	155,6 (52,9 %)		
$T_{1/2}$ (h)	342,5 (44,8 %)	357,6 (50,7 %)		

¹ HADLIMA® (n = 62)

² Humira® EU (Humira® autorisé dans l'UE; n = 63)

ASC_{fin} = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps mesurée à partir du moment du dosage jusqu'à la dernière concentration mesurable

ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps mesurée à partir du moment du dosage et extrapolée jusqu'à l'infini (n = 53 HADLIMA®; n = 61 Humira® EU)

C_{max} = concentration maximale

T_{max} = temps écoulé avant d'atteindre la C_{max} . Le T_{max} est exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (% de CV).

$T_{1/2}$ = demi-vie (n = 53 pour HADLIMA®; n = 61 pour Humira® EU). La $T_{1/2}$ est exprimée uniquement sous forme de moyenne arithmétique.

§ moyenne des moindres carrés

14.3.2 Innocuité et efficacité comparatives

14.3.2.1 Efficacité

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

Résultats de l'étude

Le taux de différence estimé entre HADLIMA[®] et Humira[®] EU, pour ce qui est des taux de réponse ACR 20 à la semaine 24, était de 0,8 %. L'IC à 95 % du taux de différence ajusté était [-7,03 % à 8,56 %] et se trouvait à l'intérieur de la marge d'équivalence prédéfinie [-15 % à 15 %] (**Tableau 18**).

Tableau 11. Taux de réponse ACR 20 à la semaine 24 (ensemble d'analyse complet, étude SB5-G31-RA)

Traitement	n/N	(%)	Différence estimée (%)	IC à 95 %
HADLIMA [®] (N = 269)	183/269	(68,0)	0,8 %	[-7,03 % à 8,56 %]
Humira [®] EU (N = 273)	184/273	(67,4)		

N = nombre de patients de l'ensemble d'analyse complet; n = nombre de patients ayant répondu au traitement; ACR 20 = réponse à 20 % des critères de l'American College of Rheumatology; IC = intervalle de confiance. Une analyse de la covariance non paramétrique a été réalisée en utilisant la région comme facteur de stratification et le taux initial de protéine C réactive comme covariable.

Les patients dont la réponse ACR 20 manquait pour la semaine 24 étaient considérés comme n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 24.

14.3.2.2 Innocuité

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

14.4 Immunogénicité

Immunogénicité (sujets en santé)

L'immunogénicité d'HADLIMA[®], d'Humira[®] EU et d'Humira[®] US a été évaluée chez 189 sujets en santé recrutés dans l'étude SB5-G11-NHV (N = 63 sujets dans chaque groupe). Des échantillons de sang ont été prélevés pour déceler la présence d'anticorps anti-médicament (AAM) et d'anticorps neutralisants (AN) anti-adalimumab pour injection au jour 1 (avant la dose), au jour 15 et au jour 71. L'incidence des sujets présentant des AAM après la dose d'adalimumab pour injection et des AN après la dose d'adalimumab pour injection chez les sujets présentant un résultat positif pour les AAM au fil du temps était comparable entre les groupes de traitement.

Immunogénicité (sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde)

L'incidence d'AAM et d'AN contre l'adalimumab pour injection du début de l'étude jusqu'à la semaine 24 est présentée dans le **Tableau 19**.

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Tableau 19. Incidence d'anticorps anti-médicament et d'anticorps neutralisants contre l'adalimumab pour injection jusqu'à la semaine 24 (population évaluable pour l'innocuité 1, étude SB5-G31-RA)

Moment de l'évaluation	Paramètre	Résultat	HADLIMA® 40 mg N = 268 n/n' (%)	Humira® EU 40 mg N = 273 n/n' (%)
Dans l'ensemble ^a	AAM	Positif	79/246 (32,1)	81/260 (31,2)
Semaine 0	AAM	Positif	19/267 (7,1)	8/271 (3,0)
	AN	Positif	1/19 (5,3)	0/8 (0,0)
Semaine 4	AAM	Positif	61/265 (23,0)	38/269 (14,1)
	AN	Positif	12/61 (19,7)	6/38 (15,8)
Semaine 8	AAM	Positif	44/263 (16,7)	31/266 (11,7)
	AN	Positif	19/44 (43,2)	14/31 (45,2)
Semaine 16	AAM	Positif	60/258 (23,3)	60/261 (23,0)
	AN	Positif	25/60 (41,7)	26/60 (43,3)
Semaine 24	AAM	Positif	67/256 (26,2)	67/257 (26,1)
	AN	Positif	32/67 (47,8)	32/67 (47,8)

N = nombre de patients de la population évaluable pour l'innocuité 1 (PÉI 1; tous les patients qui ont reçu au moins une dose du produit expérimental pendant l'étude);

n = nombre de patients présentant un événement d'intérêt; n' = nombre de patients disposant de résultats d'évaluation contre HADLIMA® à chaque point d'évaluation

AAM = anticorps anti-médicament; AN = anticorps neutralisants

Population évaluable pour l'innocuité 1 (PÉI 1) : regroupait tous les patients ayant reçu au moins une dose du produit expérimental pendant l'étude. Les patients qui ont reçu le mauvais produit expérimental ont été analysés en fonction du traitement reçu.

^a Le total des AAM était considéré comme « positif » si, parmi les patients ayant obtenu des résultats négatifs à la semaine 0, un patient présentait au moins un résultat positif entre la semaine 0 et la semaine 24.

14.4.1 Étude de biodisponibilité comparative : Données justificatives

Étude clinique de phase I (SB5-G12-NHV)

L'étude clinique de phase I SB5-G12-NHV était une étude avec répartition aléatoire, ouverte, à deux groupes, en mode parallèle et à dose unique visant à comparer les propriétés pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérabilité d'HADLIMA® et d'HADLIMA® PushTouch® chez des sujets en santé.

Au total, 190 adultes en santé (âge moyen de 30,8 ans et 90 % des sujets étaient de sexe masculin) ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour recevoir une dose unique d'HADLIMA® ou d'HADLIMA® PushTouch®.

L'objectif principal consistait à comparer les profils pharmacocinétiques d'HADLIMA® PushTouch® et d'HADLIMA®.

Les rapports des moyennes géométriques exprimés en pourcentage (IC à 90 %) pour la comparaison d'HADLIMA® PushTouch®/HADLIMA® associées à l'ASC_{fin} et à la C_{max} étaient de 107,0 (98,0 à 116,9) et de 102,1 (95,0 à 109,7), respectivement.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

Les critères de comparabilité ont été atteints pour les paramètres pharmacocinétiques C_{max} et ASC_{fin} , car le point d'estimation des rapports des moyennes géométriques d'HADLIMA® PushTouch® et d'HADLIMA® associés à la C_{max} et l'intervalle de confiance à 90 % associé à l' ASC_{fin} se trouvaient à l'intérieur des marges acceptables de 80,0 % à 125,0 %.

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Aspects démographiques et organisation des études

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab pour injection ont été évaluées dans le cadre de 5 études menées à double insu et avec répartition aléatoire auprès de patients d'au moins 18 ans 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 pour injection a été administré par voie sous-cutanée (s.c.) en association avec le méthotrexate (MTX; de 12,5 à 25 mg, études DE009, DE019 et DE013) ou en monothérapie (études DE011 et DE013), ou encore en association avec d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM; étude DE031).

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

Tableau 12. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
DE009 (PR I)	Étude comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire	Adalimumab pour injection, 20 mg, 40 mg ou 80 mg; q 2 sem.	200	54,8 ± 11,9	75,5
		Placebo Sous-cutanée 24 semaines	60	55,2 ± 10,9	83,3
DE011 (PR II)	Étude comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire	Adalimumab pour injection, 20 mg q 1 sem. ou 40 mg q 2 sem.	434	53,0 ± 12,3	77,4
		Placebo Sous-cutanée 26 semaines	110	53,5 ± 13,2	77,3
DE019 (PR III)	Étude comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire	Adalimumab pour injection, 20 mg q 1 sem. ou 40 mg q 2 sem.	419	56,2 ± 12,1	75,9
		Placebo Sous-cutanée 52 semaines	200	55,6 ± 12,0	73,0
	Phase de prolongation ouverte	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 ans	457	55,7 ± 12,02	74,7
DE031	Étude comparative	Adalimumab pour injection, 40 mg	315	55,2 ± 12,7	80,0

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
(PR IV)	avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire	q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	315	55,7 ± 12,4	79,7
DE009, DE011, DE019, DE031 réunies	Études comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Placebo	1368 685	54,7 ± 12,3 55,3 ± 12,3	77,3 77,7
DE013 (PR V)	Étude comparative avec traitement de référence, de phase III, multicentrique, à double insu et à groupes parallèles	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. + MTX q 1 sem. Sous-cutanée et orale 104 semaines	274 268 257	52,1 ± 13,5 51,9 ± 14,0 52,0 ± 13,1	77,4 72,0 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 de 53,0 ans (groupe adalimumab pour injection, étude DE011) à 56,2 ans (groupe adalimumab pour injection, étude DE019). L'âge moyen des participants à l'étude DE013 variait de 51,9 ans (groupe adalimumab pour injection + MTX) à 52,0 ans (groupe MTX). Le poids moyen allait de 68,5 kg (groupe adalimumab pour injection, étude DE011) à 80,3 kg (groupe placebo, étude DE019). Le poids moyen des participants à l'étude DE013 variait de 74,4 kg (groupe adalimumab pour injection) à 76,8 kg (groupe adalimumab pour injection + MTX). Comme les caractéristiques démographiques de la maladie permettaient de le prévoir, les participants étaient surtout de sexe féminin, le pourcentage de participantes se situant entre 73,0 % (groupe placebo, étude DE019) et 83,3 % (groupe placebo, étude DE009). De même, le pourcentage de participantes à l'étude DE013 se situait entre 72,0 % (groupe adalimumab pour injection + MTX) et 77,4 % (groupe adalimumab pour injection). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant de 75,0 % (groupe placebo, étude DE009) à 99,1 % (groupe placebo, étude DE011). Le pourcentage de Blancs dans l'étude DE013 variait entre 93,3 % (groupe adalimumab pour injection + MTX) et 94,2 % (groupe MTX). Le fort pourcentage de participants de race blanche à l'étude DE011 correspond bien à la population des régions où cette étude a été menée (Europe, Canada et Australie). Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des participants étaient bien représentatives des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Aucune différence notable n'a été décelée entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées.

Description des études cliniques

Dans l'ensemble, l'emploi d'adalimumab pour injection a été évalué 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 pour injection ont été évaluées dans le cadre de 5 études comparatives bien conçues, à double insu et avec répartition aléatoire.

L'étude DE009 a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

fortement évolutive, chez qui le traitement avec au moins 1 ARMM mais pas plus de 4 ARMM avait échoué et qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement avec le MTX.

L'étude DE011 a porté sur 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, chez qui le traitement avec au moins 1 ARMM avait échoué. L'étude comportait l'administration d'un placebo, de 20 ou 40 mg d'adalimumab pour injection 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 avec le MTX. Les patients ont reçu un placebo 1 fois par semaine, 40 mg d'adalimumab pour injection toutes les 2 semaines en alternance avec un placebo ou encore 20 mg d'adalimumab pour injection 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 pour injection toutes les 2 semaines pour un maximum de 10 ans. Deux cent deux (202) patients ont participé à cette étude pendant 10 ans. L'efficacité démontrée au bout de cinq 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 avec l'adalimumab pour injection chez ces patients. Pour connaître les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez ces patients, voir les sections **ESSAIS 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 vie et aux capacités physiques fonctionnelles**. Pour en savoir plus sur l'innocuité chez ces patients, voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, 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 pour injection ou un placebo toutes les 2 semaines pendant 24 semaines.

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

Résultats des études

Réponse clinique

Études DE009, DE011 et DE019

Le pourcentage de patients traités avec l'adalimumab pour injection chez qui on a observé une réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 était uniforme durant les trois études. Les résultats de ces trois études sont résumés au **Tableau 21**.

Tableau 13. Réponses ACR dans le cadre des études comparatives avec placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)

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

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

** p < 0,01 pour l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo

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

Les résultats relatifs à chacun des critères de réponse ACR considérés pendant les études DE011 et DE019 figurent au **Tableau 22**. Les taux de réponse ACR et l'amélioration quant à tous les critères de réponse ACR ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Au cours de la période de 2 ans de l'étude DE019, 24 % des patients traités avec l'adalimumab pour injection 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 pour injection dans le cadre du volet de prolongation ouverte de l'étude DE019.

Tableau 14. Résultats relatifs aux critères de réponse ACR considérés durant les études DE011 et DE019

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

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

‡ Indice d'invalidité établi grâce au questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé; évaluation de la capacité du patient quant aux points suivants (0 = aucune difficulté et 3 = impossible) : 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 pour injection, 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 semaine 24 les remplissaient encore à la semaine 52. Dans le cas des études DE009 et DE011, les courbes de réponse ACR 20 en fonction du temps écoulé étaient comparables.

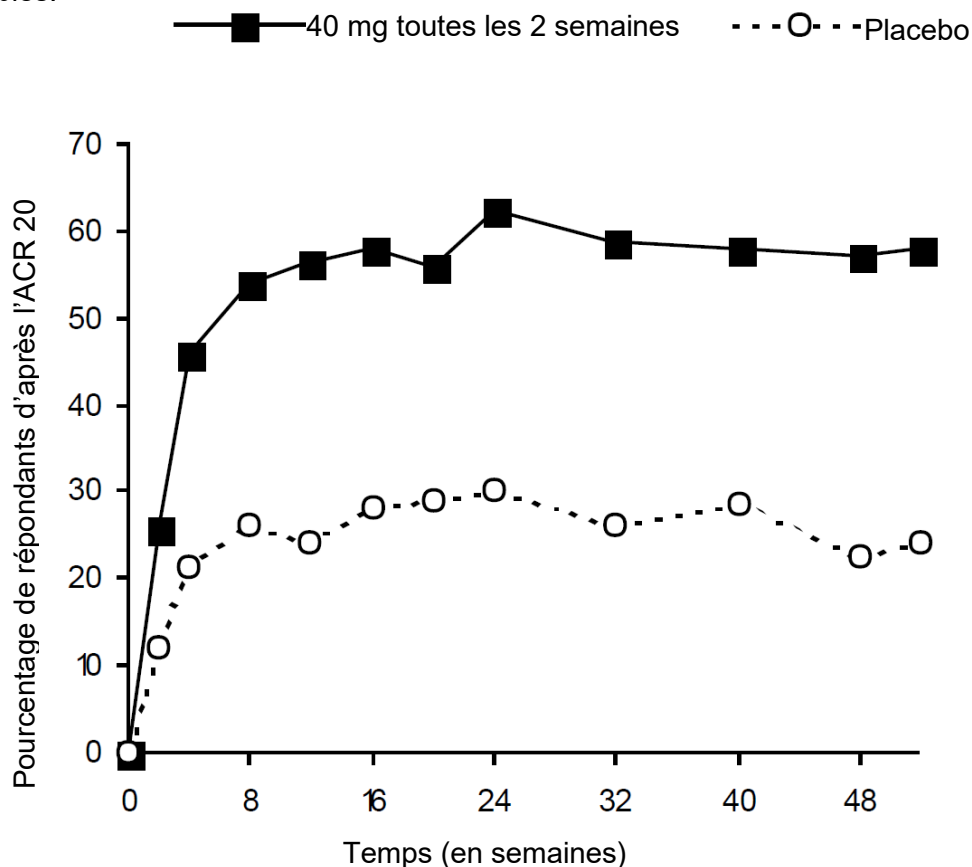


Figure 2. Étude DE019 : Courbe de réponse ACR 20 sur 52 semaines

Dans le cadre de la phase de prolongation ouverte de l'étude DE019, les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 observées se sont maintenues à cinq et à dix ans. Cent quatorze (114) patients sur 207 ont poursuivi le traitement avec l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant cinq 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. Quatre-vingt-un (81) patients sur 207 ont poursuivi le traitement avec l'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 semaine 24 ($p < 0,001$). Aucun effet indésirable particulièrement associé à l'emploi concomitant d'adalimumab pour injection et

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

d'autres ARMM n'a été observé.

Pendant les 4 études, les patients traités (groupe adalimumab pour injection) ont satisfait aux critères de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 plus rapidement et plus souvent que les témoins (groupe placebo). Durant l'étude DE009, une différence statistiquement significative entre les patients traités avec l'adalimumab pour injection et les témoins (26,0 % et 5,0 %, respectivement) a été observée quant à l'obtention de la réponse ACR 20 dès la première semaine (première 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 semaine 2 (première évaluation prévue) entre les patients traités avec l'adalimumab pour injection (36,4 %, 29,1 % et 33,7 %, respectivement) et les témoins (7,3 %, 13,0 % et 8,6 %, respectivement). De même, les délais d'obtention des réponses ACR 50 et ACR 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 pour injection + MTX a permis d'obtenir des réponses ACR plus rapidement et significativement plus importantes qu'avec le MTX en monothérapie à la semaine 52, et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 104. Les réponses cliniques dans l'étude DE013 sont présentées au **Tableau 23**.

À la semaine 52, une amélioration pour chacun des critères de réponse ACR a été observée chez les patients traités avec l'association adalimumab pour injection + MTX et cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

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

Tableau 15. Réponses cliniques obtenues durant l'étude DE013 (tous les sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire)

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

a. $p < 0,05$ pour l'association adalimumab pour injection + MTX, comparativement au MTX seul pour l'ACR 20
 $p < 0,001$ pour l'association adalimumab pour injection + MTX, comparativement au MTX seul pour les ACR 50 et 70 et la réponse clinique importante

b. $p < 0,001$ pour l'association adalimumab pour injection + MTX, comparativement à l'adalimumab pour injection seul

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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

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

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

Tableau 16. Variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la semaine 52 et à la semaine 104 dans le cadre de l'étude DE013 (tous les sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire)

DAS28		MTX N = 257	Adalimumab pour injection N = 274	Adalimumab pour injection + MTX N = 268
Semaine 52	n	184	185	206
	Valeurs de départ (moyenne)	6,3	6,4	6,3
	Variation à la semaine 52 (moyenne ± É.T.)	-2,8 ± 1,4 ^a	-2,8 ± 1,5 ^b	-3,6 ± 1,3
	Pourcentage de sujets en rémission (DAS28 < 2,6) à la semaine 52	20,6 % ^a	23,4 % ^b	42,9 %
Semaine 104	n	161	158	191
	Valeurs de départ (moyenne)	6,3	6,3	6,3
	Variation à la semaine 104 (moyenne ± É.T.)	-3,1 ± 1,4 ^a	-3,2 ± 1,4 ^b	3,8 ± 1,3
	Pourcentage de sujets en rémission (DAS28 < 2,6) à la semaine 104	24,9 %	25,2 %	49,3 %

a. p < 0,001 pour l'association adalimumab pour injection + MTX, comparativement au MTX seul

b. p < 0,001 pour l'association adalimumab pour injection + MTX, comparativement à l'adalimumab pour injection seul

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

É.T. = écart-type

Évaluation radiographique de la réponse

Dans le cadre de l'étude DE019, dont les participants traités avec l'adalimumab pour injection étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis environ 11 ans en moyenne, les lésions articulaires structurelles ont été évaluées 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 toutes les 2 semaines. Les résultats obtenus après 12 mois figurent au **Tableau 25**. D'après les clichés radiologiques, la polyarthrite rhumatoïde avait moins évolué au bout de 52 semaines chez les sujets qui recevaient l'adalimumab pour injection et le MTX que chez ceux qui prenaient le MTX seul.

Tableau 17. Étude DE019 : Variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies avec le traitement de base avec le méthotrexate

RDOD	Placebo + MTX N = 200	Adalimumab pour injection ^a + MTX N = 207	Adalimumab pour injection ^a + MTX et Placebo + MTX (IC à 95 % ^{**})	Valeur de p
Variation de la cote globale de Sharp modifiée (moyenne)	2,7	0,1	-2,6 (1,4 à 3,8)	< 0,001*
Variation de la cote, érosions (moyenne)	1,6	0	-1,6 (0,9 à 2,2)	< 0,001
Variation de la cote, PIA (moyenne)	1	0,1	-0,9 (0,3 à 1,4)	0,002

a. 40 mg d'adalimumab pour injection toutes les 2 semaines

* Fondé sur l'analyse de covariance

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

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

D'après les données de la phase de prolongation ouverte de l'étude DE019, le ralentissement de l'évolution des lésions structurelles s'est maintenu pendant huit et 10 ans dans un sous-ensemble de patients. Après huit ans, 81 des 207 patients traités au départ à raison de 40 mg d'adalimumab pour injection toutes les 2 semaines ont fait l'objet d'une évaluation radiographique. Parmi ceux-ci, 59,3 % (48 patients) n'ont présenté aucune évolution des lésions structurelles, telle que définie par une variation de la cote globale de Sharp modifiée de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ. Après 10 ans, 79 des 207 patients traités au départ à raison de 40 mg d'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection étaient atteints de la polyarthrite rhumatoïde en moyenne depuis moins de 9 mois et n'avaient pas pris de MTX auparavant. Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées par radiographie et par la variation de la cote globale de Sharp modifiée. Les résultats obtenus à la semaine 52 sont présentés au **Tableau 26**. Une différence statistiquement significative a été observée 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 semaine 52, qui s'est maintenue à la semaine 104.

Tableau 18. Variation moyenne observée sur les radiographies (intervalle de confiance à 95 %) dans le cadre de l'étude DE013

Réponse		MTX ^a N = 257	Adalimumab pour injection ^{a,b} N = 274	Adalimumab pour injection + MTX N = 268
Semaine 52	Cote globale de Sharp	5,7 (4,2 à 7,3)	3,0 (1,7 à 4,3)	1,3 (0,5 à 2,1)
	Cote, érosions	3,7 (2,7 à 4,8)	1,7 (1,0 à 2,4)	0,8 (0,4 à 1,2)
	Cote, PIA	2,0 (1,2 à 2,8)	1,3 (0,5 à 2,1)	0,5 (0,0 à 1,0)

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Réponse		MTX ^a N = 257	Adalimumab pour injection ^{a,b} N = 274	Adalimumab pour injection + MTX N = 268
Semaine 104	Cote globale de Sharp	10,4 (7,7 à 13,2)	5,5 (3,6 à 7,4)	1,9 (0,9 à 2,9)
	Cote, érosions	6,4 (4,6 à 8,2)	3,0 (2,0 à 4,0)	1,0 (0,4 à 1,6)
	Cote, PIA	4,1 (2,7 à 5,4)	2,6 (1,5 à 3,7)	0,9 (0,3 à 1,5)

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

b. $p < 0,01$ pour l'association adalimumab pour injection + MTX, comparativement à l'adalimumab pour injection seul à la semaine 52

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

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

Réponses relatives à la qualité de 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 l'adalimumab pour injection 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 semaine 52 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 l'adalimumab pour injection et de -0,25 (de -0,33 à -0,17) chez ceux qui recevaient le placebo et le MTX ($p < 0,001$). Chez 82 % des patients qui recevaient l'adalimumab pour injection et pour lesquels les résultats obtenus au questionnaire HAQ s'étaient améliorés d'au moins 0,5 à la semaine 52 (pendant le volet à double insu de l'étude), cette amélioration était soutenue jusqu'à la semaine 104 (pendant le volet ouvert de l'étude); cette amélioration a été maintenue chez une proportion semblable de patients jusqu'à la semaine 260 (5 ans) et la semaine 520 (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 %, de 60,0 %, de 47,5 % et de 30,8 %, respectivement. Au total, 149 patients traités avec l'adalimumab pour injection 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 % ($n = 110$), de 57,0 % ($n = 85$), de 44,3 % ($n = 66$) et de 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 semaine 156 (3 ans).

Dans le cadre de l'étude DE013, étude comparative avec traitement de référence chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce, 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 ont été observés avec le traitement d'association adalimumab pour injection + MTX qu'avec le MTX en monothérapie à la semaine 52, amélioration supérieure qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 pour injection + MTX présentaient une diminution (c.-à-d. une amélioration) de l'indice d'invalidité HAQ de $\geq 0,3$ unité. Par comparaison, 61,5 % (158/257; $p = 0,562$) et 53,3 % (137/257; $p = 0,0146$) des sujets qui avaient reçu le MTX seul, et 55,1 % (151/274; $p < 0,001$) et 48,2 % (132/274; $p < 0,001$) des sujets qui avaient reçu l'adalimumab pour injection seul présentaient une diminution de l'indice d'invalidité HAQ de $\geq 0,3$ unité à la semaine 52 et à la semaine 104, respectivement.

Rhumatisme psoriasique

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

Tableau 19. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement du rhumatisme psoriasique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-518 (RP I)	Étude comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation du MTX et l'étendue des lésions psoriasiques (≥ 3 % ou < 3 % de la surface corporelle)	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	151	48,6 \pm 12,5	43,7
			162	49,2 \pm 11,1	45,1
M02-570 (RP II)	Étude comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation d'ARMM (oui ou non)	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	51	50,4 \pm 11,0	43,1
			49	47,7 \pm 11,3	49,0
M02-518 et M02-570	Études comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation de MTX (étude M02-518) et	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	202 211	49,1 \pm 12,2 48,9 \pm 11,2	43,6 46,0

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
	d'ARMM (étude M02-570)				

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

L'âge moyen dans les deux études variait de 47,7 ans (groupe placebo, étude M02-570) à 50,4 ans (groupe adalimumab pour injection, étude M02-570). Le poids moyen variait de 85,5 kg (groupe placebo, étude M02-518) à 91,5 kg (groupe adalimumab pour injection, étude M02-570). Le pourcentage de participantes se situait entre 43,1 % (groupe adalimumab pour injection, 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 de 93,8 % (groupe placebo, étude M02-518) à 98,0 % (groupe adalimumab pour injection, étude M02-570). Aucune différence notable n'a été décelée entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les deux études, 383 patients ont participé à une étude de prolongation ouverte (**Tableau 28**) pour recevoir l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Tableau 28. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab pour injection dans le traitement du rhumatisme psoriasique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-537 (RP III)	Étude multicentrique, ouverte, multinationale; prolongation des études M02-518 et M02-570.	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Sous-cutanée 120 semaines ou jusqu'à la commercialisation de l'adalimumab pour le traitement du rhumatisme psoriasique, selon la date la plus lointaine	395	49,0 ± 11,7 (20,0 à 88,0)	44,6

Définition : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Description des études cliniques

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

L'étude M02-570 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'adalimumab pour injection 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 avec un ARMM.

L'étude M02-537 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité à long terme de l'adalimumab pour injection administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines chez des

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 pour injection s'est révélé supérieur au placebo pour toutes les mesures d'évolution de la maladie ($p < 0,001$), comme le montrent le **Tableau 29** et le **Tableau 30**. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu l'adalimumab pour injection, les réponses cliniques étaient observables au cours de la première visite (après 2 semaines), significatives à la semaine 12 et se sont maintenues à la semaine 24 durant la phase à double insu de l'étude. Le **Tableau 32** présente des données issues de l'étude ouverte présentement en cours sur l'atténuation des atteintes arthritiques du rhumatisme psoriasique.

L'indice PASI (étendue et gravité des lésions psoriasiques [Psoriasis Area and Severity Index]) a été évalué chez les patients dont les lésions psoriasiques touchaient au moins 3 % de la surface corporelle. L'adalimumab pour injection 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 pour injection était administré avec ou sans MTX. Vu que l'étude comportait un nombre restreint de patients atteints de rhumatisme psoriasique accompagné de psoriasis modéré à grave, davantage de données sont nécessaires pour mesurer adéquatement la réponse PASI obtenue avec l'adalimumab pour injection.

Tableau 20. Réponses ACR et PASI dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518; pourcentage de patients)

Réponse		Placebo N = 162	Adalimumab pour injection [†] N = 151
ACR 20	Semaine 12	14 %	58 %
	Semaine 24	15 %	57 %
ACR 50	Semaine 12	4 %	36 %
	Semaine 24	6 %	39 %
ACR 70	Semaine 12	1 %	20 %
	Semaine 24	1 %	23 %
Réponse		Placebo N = 69	Adalimumab pour injection [†] N = 69
PASI 50	Semaine 12	15 %	72 %
	Semaine 24	12 %	75 %
PASI 75	Semaine 12	4 %	49 %
	Semaine 24	1 %	59 %

[†] $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab pour injection et le placebo

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

Tableau 21. Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude M02-518)

Paramètre – Moyenne (médiane)	Placebo [†]		Adalimumab pour injection ^{†‡}	
	N = 162		N = 151	
	Valeur de départ	Semaine 24	Valeur de départ	Semaine 24
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 ^a	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Évaluation globale par le patient ^a	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Douleur ^a	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)
Indice d'invalidité (HAQ) ^b	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
Taux de CRP (mg/dL) ^c	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

[†] À l'analyse des données présentées, le nombre correspondant à N à la semaine 24 pourrait être inférieur à 162 pour le placebo ou à 151 pour l'adalimumab pour injection

[‡] $p < 0,001$ pour l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo, fondée sur la variation moyenne des valeurs de départ

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

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

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

Évaluation radiographique de la réponse

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

Semaine 24

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

Tableau 22. Variation moyenne observée sur les radiographies à la semaine 24 dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518)[†]

Réponse	Placebo N = 152	Adalimumab pour injection 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

[†] Analyse réalisée chez les patients dont on avait les clichés radiographiques au début de l'étude et à la semaine 24

Définition : PIA = pincement de l'interligne articulaire

Semaine 48

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

Tableau 23. Variation de la cote globale de Sharp modifiée[‡] observée dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-537)

Réponse		Placebo N = 141	Adalimumab pour injection N = 133	
		Semaine 24	Semaine 24	Semaine 48
Cote globale de Sharp modifiée	Valeurs de départ moyennes	22,1	23,4	23,4
	Variation moyenne ± É.T.	0,9 ± 3,06	-0,1 ± 1,69**	0,1 ± 2,74**
	Variation (plage)	-3,5 à 22,0	-6,8 à 12,5	-5,9 à 24,2
Cote, érosions	Valeurs de départ moyennes	11,8	12,4	12,4
	Variation moyenne ± É.T.	0,5 ± 1,91	0,0 ± 0,91**	0,1 ± 1,79*
	Variation (plage)	-2,2 à 14,5	-2,2 à 7,5	-4,4 à 16,5
Cote, PIA	Valeurs de départ moyennes	10,4	11,0	11,0
	Variation moyenne ± É.T.	0,4 ± 1,60	-0,1 ± 1,06**	0,0 ± 1,33**
	Variation (plage)	-3,5 à 10,2	-5,7 à 5,0	-4,0 à 7,7

* p < 0,05 pour la différence entre l'adalimumab pour injection à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire)

** p < 0,001 pour la différence entre l'adalimumab pour injection 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; É.T. = écart-type

Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, l'invalidité et les capacités physiques fonctionnelles des patients ont été évaluées 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 avec

l'adalimumab pour injection présentait 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 semaine 24, qui s'est maintenue pendant une période pouvant aller jusqu'à la semaine 84 (Tableau 33 et Tableau 34).

Tableau 24. Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données; étude M02-518)

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

* Statistiquement significative pour une valeur de p = 0,001

a. valeur de p pour les différences entre les groupes de traitement calculée à partir d'un modèle d'analyse de la variance de l'utilisation de méthotrexate et de l'étendue du psoriasis (≥ 3 % de la surface corporelle, < 3 % de la surface corporelle) au début de l'étude comme facteurs.

Définitions : HAQ = questionnaire sur l'état de santé; q 2 sem. = toutes les 2 semaines; É.T. = écart-type

Tableau 25. Variation moyenne observée par rapport aux valeurs de départ de l'indice d'invalidité HAQ par visite (sujets de l'étude M02-518 ayant reçu l'adalimumab pour injection après répartition aléatoire)

Visite	N	Valeur de départ ^a moyenne	Valeur moyenne à la visite	Variation par rapport aux valeurs de départ		
				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

a. Dernière évaluation avant la première injection d'adalimumab pour injection

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 pour injection administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans le cadre de deux études à double insu, avec 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 avec un ARMM. Dans la plus grande des deux études, 315 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive, définie comme répondant à au moins deux des trois critères suivants : 1) un score ≥ 4 cm à l'indice BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index]); 2) un score ≥ 40 mm à l'EVA (échelle visuelle analogique) pour l'ensemble des dorsalgies; et 3) des raideurs matinales d'une durée ≥ 1 heure. Le paramètre d'efficacité primaire était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 (réponse mesurée au moyen des critères d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante [Assessment in Ankylosing Spondylitis]) à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient notamment : les réponses ASAS 5/6, ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70 et ASAS – rémission partielle, ainsi que les indices BASMI (indice de Bath de mobilité rachidienne des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index]), MASES (indice de Maastricht d'enthésite des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score]) et BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index]). La période à double insu était suivie d'une phase ouverte au cours de laquelle les patients ont reçu l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo. Des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie ont été observées à la semaine 2 et se sont maintenues pendant 24 semaines, comme en témoignent les résultats présentés à la **Figure 3** et au **Tableau 35**.

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

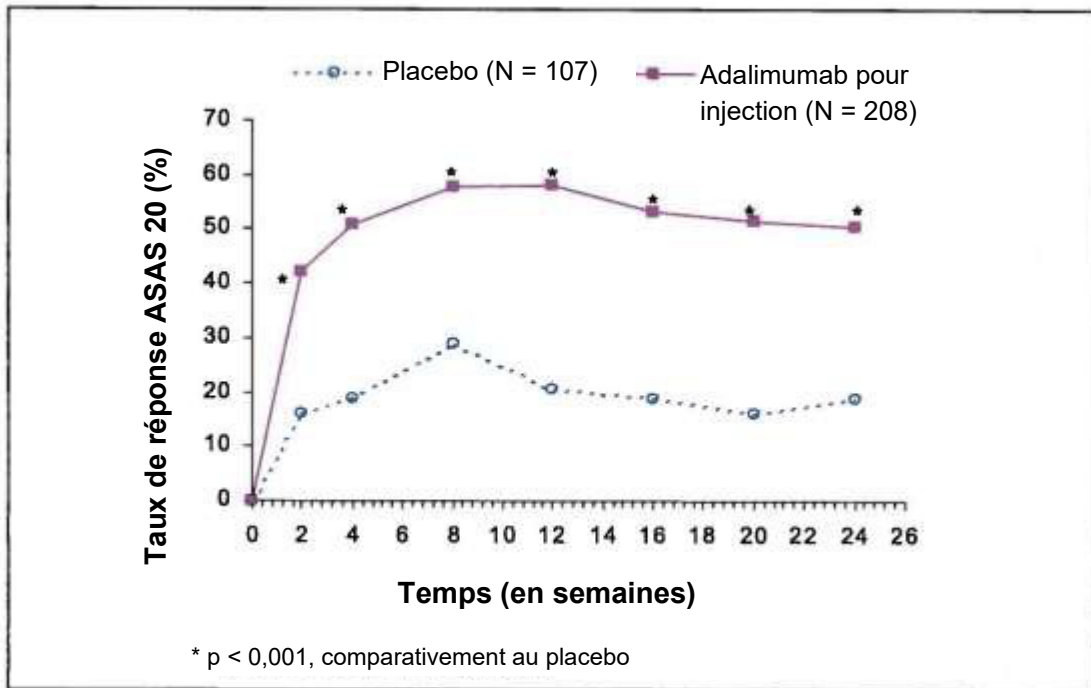


Figure 3. Taux de réponse ASAS 20 à chaque visite de l'étude M03-607

À la semaine 12, le taux de réponse ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 chez les patients qui ont reçu l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection, 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 pour injection dans la phase ouverte jusqu'à la semaine 52.

Dans une analyse des données de sous-groupes par région, une différence entre les groupes adalimumab pour injection et placebo a été observée pour ce qui est du taux de réponse ASAS 20; ce taux était 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 pour injection était de 55 % et de 61,1 % pour les patients des États-Unis et ceux de l'Union européenne, respectivement.

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

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

des résultats significatifs sur le plan statistique aux semaines 12 et 24.

Tableau 26. Éléments de définition de l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude M03-607

Paramètres	Placebo N = 107		Adalimumab pour injection N = 208	
	Valeurs de départ Moyenne	Semaine 24 Moyenne	Valeurs de départ Moyenne	Semaine 24 Moyenne
Critères de réponse ASAS 20*				
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ^a	65	60	63	38
Ensemble des dorsalgies	67	58	65	37
Inflammation ^b	6,7	5,6	6,7	3,6
Score BASFI	56	51	52	34
Score BASDAI*	6,3	5,5	6,3	3,7
Taux de CRP*	2,2	2	1,8	0,6

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

b. moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI

* valeur de $p < 0,001$, statistiquement significative pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab pour injection 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 deuxième étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et comparative avec placebo menée chez 82 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (étude M03-606).

Les patients traités avec l'adalimumab pour injection 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 pour injection 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] ≥ 220 et ≤ 450) dans le cadre d'études avec 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.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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

Tableau 27. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-403 (MC I)	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo ayant évalué l'administration de différentes doses d'adalimumab pour injection chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	Adalimumab pour injection, 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2; ou Adalimumab pour injection, 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2; ou Adalimumab pour injection, 40 mg à la semaine 0 suivis de 20 mg à la semaine 2	225	39 ± 12 (18 à 74)	55,6
		Placebo Sous-cutanée 4 semaines	74	37 ± 13 (19 à 74)	50,0
M04-691 (MC II)	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement avec l'infliximab	Adalimumab pour injection, 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 Sous-cutanée 4 semaines	166	37,4 ± 11,9 (18 à 75)	60,8
M02-404 (MC III)	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	<u>Phase ouverte de l'étude :</u> Adalimumab pour injection, 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2			
		<u>Après répartition aléatoire (semaine 4) :</u> Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem.	260	36,8 ± 11,5 (17 à 73)	62,7
		Adalimumab pour injection, 40 mg q 1 sem.	257	37,8 ± 12,1 (18 à 75)	61,1
		Placebo	261	36,9 ± 11,4 (18 à 75)	62,1
	Sujets non répartis de façon aléatoire	76	36,1 ± 13,6 (19 à 75)	60,5	
	Sous-cutanée 56 semaines				
M05-769 (MC)	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à	Les patients ont reçu l'adalimumab pour injection en			

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
VI)	double insu et comparative avec placebo portant sur l'innocuité et l'efficacité.	<p>traitement d'induction en mode ouvert à raison de 160 et 80 mg aux semaines 0 et 2, puis ont été stratifiés selon leur réponse au traitement pour recevoir l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg q 2 sem. ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines.</p> <p>À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg q 2 sem. pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines.</p> <p>Adalimumab q 2 sem.</p> <p>Placebo</p>	<p>64</p> <p>65</p>	<p>37 (18 à 74)</p> <p>37 (18 à 67)</p>	<p>62,5</p> <p>63,1</p>

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

Tableau 28. Résumé des études cliniques ouvertes étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement de la maladie de Crohn

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-433 (MC IV)	Phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo M02-403	Les patients ont reçu l'adalimumab pour injection en mode ouvert à raison de 40 mg au début de l'étude (semaine 0) et à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été assignés à l'un des trois groupes de traitement en double insu (adalimumab pour injection q 2 sem., adalimumab q 1 sem. ou placebo) ou au groupe adalimumab 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 cinq ans (incluant la période de l'étude M02-403); les patients ayant reçu le traitement en double insu sont passés au traitement avec l'adalimumab pour injection q 2 sem. en mode ouvert et ceux ayant reçu le traitement en mode ouvert ont poursuivi le traitement en mode ouvert. Tous les patients	276	39 (18 à 74)	54,7
M04-690 (MC V)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives avec placebo M04-691 et M02-404	Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en double insu ont été assignés au groupe adalimumab pour injection administré en mode ouvert à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie (q 2 sem. ou q 1 sem.). Cohorte de l'étude M02-404 Cohorte de l'étude M02-691	467 310	Tous les patients 38 (17 à 75)	Tous les patients 62,4

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 un des quatre groupes de traitement suivants : placebo aux semaines 0 et 2; adalimumab pour injection administré à raison de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2; adalimumab pour injection administré à raison de 80 mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2; et adalimumab pour injection 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 avec l'infliximab ont reçu, selon une répartition aléatoire, soit 160 mg d'adalimumab pour injection 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 pour injection à la semaine 0 et 40 mg d'adalimumab pour injection à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été stratifiés selon leur réponse au traitement et leur utilisation antérieure d'anti-TNF et ils ont été répartis de façon aléatoire dans un des trois groupes de traitement suivants administré en double insu : adalimumab pour injection à 40 mg toutes les 2 semaines, adalimumab pour injection 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 semaine 8.

L'étude M05-769 a servi à évaluer la cicatrisation de la muqueuse chez 135 patients qui ont reçu l'adalimumab pour injection en traitement d'induction en mode ouvert administré à raison de 160 mg/80 mg aux semaines 0 et 2, puis qui ont été stratifiés selon leur réponse au traitement pour recevoir l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 avec l'infliximab (étude M04-691) [**Tableau 38** et **Tableau 39**, respectivement]).

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

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

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

Réponse		Placebo N = 74	Adalimumab pour injection 160 mg/80 mg N = 76
Semaine 4	Rémission clinique	12 %	36 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		23,4 (10,3 à 36,4)
	Réponse clinique (RC-100)	24 %	49 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,4 (9,5 à 39,3)
Réponse clinique (RC-70)		34 %	58 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,1 (8,6 à 39,6)

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

* p < 0,001

** p < 0,01

a. Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab pour injection 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 29. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691) (pourcentage de patients)

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

Les valeurs p correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre l'adalimumab pour injection et le placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tableau 30. Rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691)

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

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

Étude M02-404

À la semaine 4, 58 % (499/854) des patients avaient obtenu une réponse clinique et ont été évalués dans le cadre de l'analyse primaire; 48 % d'entre eux avaient déjà reçu d'autres anti-TNF. Parmi les patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 4, un pourcentage significativement plus élevé sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique aux semaines 26 et 56 dans les groupes recevant le traitement d'entretien avec l'adalimumab pour injection, comparativement au groupe recevant le placebo (**Tableau 41**).

Tableau 31. Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) [étude M02-404]

Réponse		Placebo N = 170	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. N = 172	Adalimumab pour injection, 40 mg q 1 sem. N = 157
Semaine 26	Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
	Différence ^a (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 ^a (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 ^a (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 ^a (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 ^a (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 ^a (IC à 95 %)			25,4 (16,9 à 34,7)	31,4 (21,7 à 41,1)

* p < 0,001 pour l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo, d'après la comparaison par paires des proportions entre l'adalimumab et le placebo

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

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

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 avec l'adalimumab pour injection, comparativement au groupe recevant le placebo, à la semaine 26 (adalimumab pour injection toutes les 2 semaines : 19 %; adalimumab pour injection toutes les semaines : 15 %; placebo : 3 %; $p < 0,02$) et à la semaine 56 (adalimumab pour injection toutes les 2 semaines : 29 %; adalimumab pour injection 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 pour injection (deux schémas posologiques), comparativement à 6 patients sur 47 dans le groupe placebo, ne présentaient pas de fistule avec écoulement lors des deux derniers examens.

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

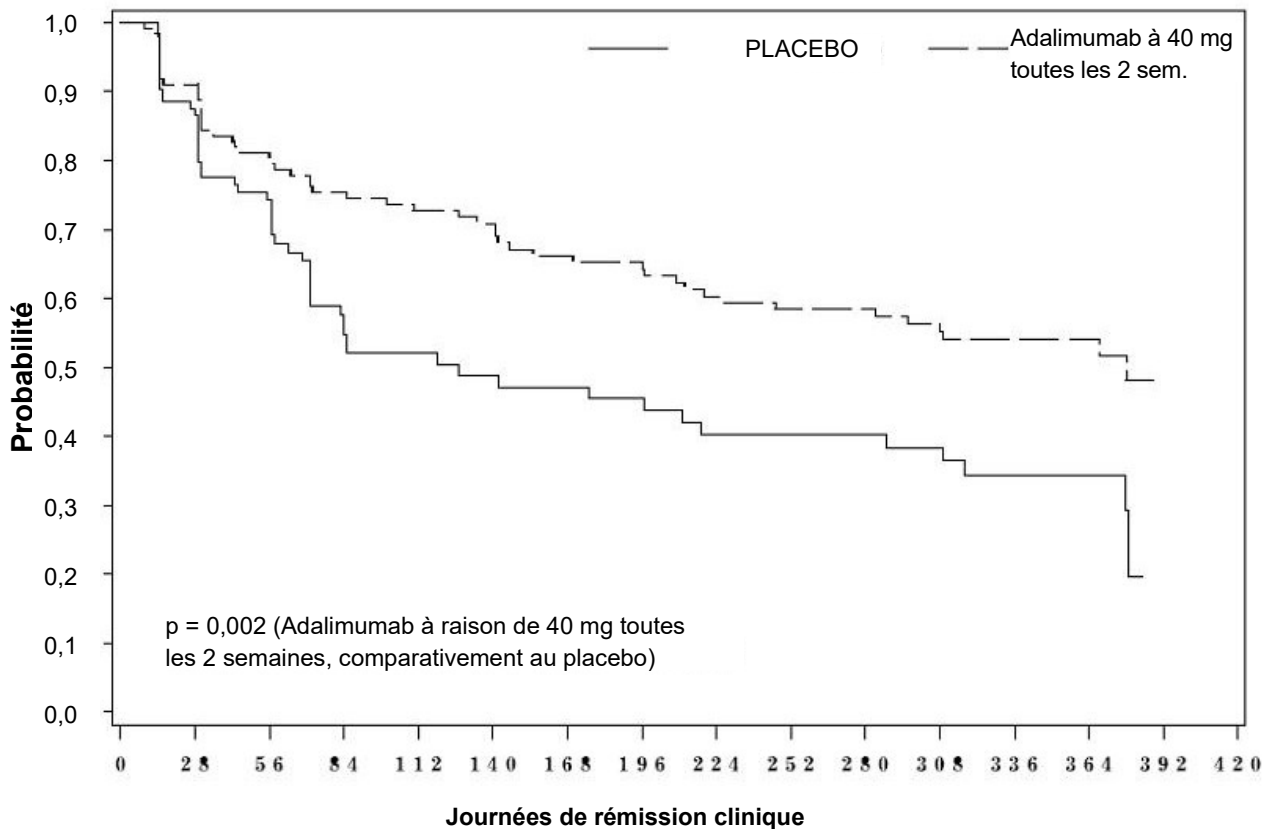


Figure 4. Journées où les patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 4 (phase d'induction) étaient en rémission dans le cadre de l'étude M02-404

Certains patients dont la réponse au traitement avec une dose 40 mg toutes les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration de l'adalimumab pour injection 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 de l'adalimumab pour injection pourrait permettre aux patients d'obtenir à nouveau une réponse clinique. Cette analyse comprenait les patients qui répondaient initialement au traitement avec l'adalimumab 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 de l'adalimumab pour injection a été augmentée à raison de 40 mg toutes les semaines (n = 14), 71 % (10/14) ont obtenu à nouveau une rémission clinique, dans un délai médian de neuf semaines.

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement avec l'adalimumab à la semaine 4 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de quatre semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du

traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période de temps.

Les symptômes, le bien-être général et les capacités fonctionnelles ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire — IBDQ). Le traitement avec l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection ou un placebo. Après huit semaines de traitement (semaine 12 de l'étude), bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs ($p = 0,056$), une tendance à des taux de cicatrisation plus élevés chez les sujets qui avaient reçu l'adalimumab pour injection comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo a été observée (cicatrisation de la muqueuse : 27,4 % [17/62] vs 13,1 % [8/61]). Dans cette étude, les sujets du groupe placebo ont reçu l'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 avec des immunosuppresseurs, comme des corticostéroïdes, de l'azathioprine ou de la 6-MP, dans le cadre de deux études comparatives avec placebo, à double insu et avec répartition aléatoire (M06-826 et M06-827) et d'une étude de prolongation ouverte. Dans les études M06-826 et M06-827, des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF ont été recrutés, alors que l'étude M06-827 permettait également la participation de patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement avec des anti-TNF. Quarante pour cent (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 deux études, 92 % des patients ont continué de recevoir au moins un de ces médicaments.

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

Tableau 32. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection chez des patients atteints de colite ulcéreuse

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M06-826 (CU I) (ULTRA I)	Étude avec 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 pour injection, 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 pour injection, 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 Sous-cutanée	222*	40 ± 13 (18 à 74)	37,4
		52 semaines			
M06-827 (CU II) (ULTRA II)	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien	Adalimumab pour injection, 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			

Définition : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

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

Tableau 33. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection chez des patients atteints de colite ulcéreuse

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	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 pour injection administré à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode	498	42 ± 13 (19 à 76)	36,9

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

	ouvert ont continué avec la même posologie (adalimumab pour injection 40 mg q 2 sem. ou q 1 sem.). Sous-cutanée Jusqu'à 292 semaines		
--	--	--	--

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

Description des études cliniques

L'induction d'une rémission clinique (définie par un score Mayo ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) à la semaine 8 a été évaluée dans l'étude M06-826 dans le cadre de laquelle 390 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des trois 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 160/80 ont reçu 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, et ceux du groupe adalimumab pour injection 80/40 ont reçu 80 mg d'adalimumab pour injection à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des deux groupes adalimumab pour injection ont reçu 40 mg d'adalimumab pour injection 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 518 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit l'adalimumab pour injection 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 q 2 sem. à compter de la semaine 0 et 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

À la fois dans l'étude M06-826 et dans l'étude M06-827, une plus grande proportion de sujets ayant reçu le traitement d'induction avec l'adalimumab pour injection à raison de 160 mg/80 mg ont obtenu une rémission clinique à la semaine 8 comparativement à ceux ayant reçu le placebo (**Tableau 44**). Dans l'étude M06-826, aucune différence statistiquement significative dans le taux de rémission clinique n'a été observée entre le groupe adalimumab pour injection 80 mg/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 pour injection 160 mg/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 pour injection 160 mg/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 pour injection et chez 41,5 % (54/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 5,4 % entre les traitements (IC à 95 % : -6,7 à 17,4).

Dans l'étude M06-827, la rémission clinique à la semaine 52, qui était un paramètre d'évaluation principal conjoint, et a été obtenue chez 17,3 % (43/248) des sujets du groupe adalimumab pour

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

injection 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 pour injection et chez 4,1 % (10/246) de ceux du groupe placebo. Parmi les sujets traités avec l'adalimumab pour injection qui étaient en rémission à la semaine 8, 51 % (21/41) étaient toujours en rémission à la semaine 52. Dans le groupe adalimumab pour injection, 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 pour injection 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 pour injection, 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 pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 pour injection, 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 34. 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 ^a	Placebo	Adalimumab pour injection 160/80/40	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Étude M06-826	N = 130	N = 130	
Paramètre principal			
Rémission clinique à la semaine 8	9,2 %	18,5 %*	9,2 (0,9 à 17,6)
Étude M06-827	N = 246	N = 248	
Paramètres d'évaluations principaux conjoints ordonnés			
1. Rémission à la semaine 8	9,3 %	16,5 %*	7,2 (1,2 à 12,9)

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

2. Rémission à la semaine 52	8,5 %	17,3 %*	8,8 (2,8 à 14,5)
------------------------------	-------	---------	------------------

Remarque : D'après la méthode de l'imputation des valeurs aux non-répondeurs, toutes les valeurs manquantes relatives à la rémission ont été considérées comme une absence de rémission. Les sujets qui sont passés directement au traitement avec l'adalimumab pour injection 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 quatre 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 pour injection, comparativement au placebo, d'après la comparaison par paires des proportions entre l'adalimumab 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 celle observée 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 comparable à celle observée 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 pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études comparatives avec placebo, à double insu et avec 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 deux études étaient atteints d'hidradénite suppurée de stade II ou III selon la classification de Hurley et présentaient au moins trois abcès ou nodules inflammatoires. Le **Tableau 45** résume les études cliniques menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive.

Tableau 35. Résumé des études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement de l'hidradénite suppurée

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M11-313 (PIONEER I)	Étude comparative avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et comportant 2 phases de traitement	Phase A – <u>12 semaines</u> Adalimumab pour injection, 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 Phase B – <u>24 semaines</u>	307	37,0 (18 à 67)	63,8

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
		Adalimumab pour injection, 40 mg q 1 sem.; Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem.; Placebo Sous-cutanée 36 semaines			
M11-810 (PIONEER II)	Étude comparative avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et comportant 2 phases de traitement	Phase A – <u>12 semaines</u> Adalimumab pour injection, 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 Phase B – <u>24 semaines</u> Adalimumab pour injection, 40 mg q 1 sem.; Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem.; Placebo Sous-cutanée 36 semaines	326	35,5 (18 à 69)	67,8

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

Description des études cliniques

Les deux études comprenaient une période de traitement initiale à double insu d'une durée de 12 semaines (phase A) et une période de traitement subséquente à double insu d'une durée de 24 semaines (phase B). Pendant la phase A, les patients ont reçu un placebo ou l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection pendant la phase A ont été à nouveau répartis aléatoirement au début de la phase B dans l'un des trois groupes de traitement possibles, soit l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg q 1 sem., l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg q 2 sem. ou un placebo, de la semaine 12 à la semaine 35. Pendant la phase B, les patients affectés aléatoirement au groupe recevant le placebo pendant la phase A ont reçu l'adalimumab pour injection 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 phase A dans le cadre des deux 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.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 deux études était l'obtention d'une réponse HiSCR (hidradénite suppurativa clinique réponse 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 (poids \geq 90 kg, IMC \geq 30), fumeurs et atteints d'hidradénite suppurée depuis plus de 9 ans. Leur score moyen de Sartorius modifié s'élevait à 131,6, le nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires était de 12,8 et le nombre de fistules avec écoulement, de 3,8.

Les patients qui participaient aux études M11-313 et M11-810 ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte, l'étude M12-555, dans le cadre de laquelle l'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 trois études.

Résultats des études

Réponses cliniques

Études M11-313 et M11-810

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

Tableau 36. Réponse clinique à la semaine 12 (études M11-313 et M11-810)

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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

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

À la semaine 12, une proportion significativement plus élevée de patients traités avec l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection et 35,0 % des patients du groupe placebo ont présenté des poussées de la maladie.

Chez les patients affectés aléatoirement au traitement avec l'adalimumab pour injection pendant la phase A qui ont obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12 et qui ont de nouveau été répartis aléatoirement pour recevoir l'adalimumab pour injection q 1 sem. (N = 52), l'adalimumab pour injection 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; alors que 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 à tout le moins partielle à la semaine 12 (réduction ≥ 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires) après avoir reçu l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg q 1 sem., de 51,4 % dans celui traité avec l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection à raison de 40 mg q 1 sem., à 40,0 % dans celui traité avec l'adalimumab pour injection 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 pour injection ont été évaluées dans le cadre d'études comparatives bien conçues avec 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 47** résume les études cliniques comparatives ayant été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Tableau 37. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement du psoriasis

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M03-656 (Ps I)	<p><u>Phase A</u> : 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 l'adalimumab pour injection, soit le placebo</p> <p><u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ayant obtenu une réponse PASI \geq 75 à la semaine 16 ont reçu l'adalimumab pour injection</p> <p><u>Phase C</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo; les patients ayant maintenu une réponse PASI \geq 75 à la semaine 33 et ayant reçu le traitement actif pendant la phase A de l'étude ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1), soit l'adalimumab pour injection, soit le placebo</p>	<p><u>Dose initiale</u> Adalimumab pour injection, 80 mg</p>			
		<p><u>Phase A – 16 semaines</u> Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem.</p>	814	44,1 \pm 13,2	32,9
		<p>Placebo</p>	398	45,4 \pm 13,4	35,4
		<p><u>Phase B – 17 semaines</u> Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem.</p>	606	43,9 \pm 13,2	30,7
		<p><u>Phase C – 19 semaines</u> Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem.</p>	250	44,3 \pm 13,0	29,6
		<p>Placebo</p>	240	43,4 \pm 13,2	25,4
		<p>Sous-cutanée 52 semaines</p>			
M04-716 (Ps II)	<p>Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec placebo et traitement de référence menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (score à l'indice PASI \geq 10, surface corporelle atteinte \geq 10 %) qui étaient candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie et qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique</p>	<p>Adalimumab pour injection, 80 mg puis 40 mg q 2 sem.</p>	108	42,9 \pm 12,6	35,2
		<p>Placebo</p>	53	40,7 \pm 11,4	34,0
		<p>MTX en capsules (7,5 à 25,0 mg) Sous-cutanée et orale 16 semaines</p>	110	41,6 \pm 12,0	33,6
M02-528 (Ps III)	<p>Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo évaluant diverses posologies d'adalimumab pour injection 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</p>	<p>Adalimumab pour injection, 80 mg puis 40 mg q 2 sem.</p>	45	45,8 \pm 11,6	28,9
		<p>Adalimumab pour injection, 80 mg puis 40 mg q 1 sem.</p>	50	43,8 \pm 13,3	34,0
		<p>Placebo</p>	52	43,3 \pm 13,1	34,6
		<p>Sous-cutanée 12 semaines</p>			

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M13-674 (Ps IV)	<p><u>Phase A</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis unguéal modéré à grave (atteinte modérée ou plus grave selon l'évaluation globale du médecin et l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin; un score mNAPSI pour l'ongle cible ≥ 8 avec une surface corporelle atteinte ≥ 10 % ou un score mNAPSI pour l'ongle cible ≥ 8 avec un score total mNAPSI ≥ 20 et une surface corporelle atteinte ≥ 5 %); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1) soit l'adalimumab pour injection, soit le placebo</p> <p><u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ont reçu l'adalimumab pour injection</p>	<p><u>Phase A – 26 semaines</u> Adalimumab pour injection, 80 mg puis 40 mg q 2 sem. Placebo</p> <p><u>Phase B – 26 semaines</u> Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Sous-cutanée 52 semaines</p>	217	46,7 ± 12,0	15,7

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

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

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

Les patients qui ont participé à toutes les études de phase II et de phase III étaient admissibles à l'étude de prolongation ouverte au cours de laquelle l'adalimumab pour injection était 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 pour injection. De ce nombre, 1 018 (69 %) ont reçu l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection pendant une période continue de 160 semaines durant la première 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 avec l'adalimumab pour injection pendant une période de 160 semaines à compter de la première dose d'adalimumab pour injection de l'étude M03-656 jusqu'à la fin de la première partie de l'étude de prolongation.

Résultats des études

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

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 deuxième paramètre d'évaluation principal, soit la perte de réponse satisfaisante après la semaine 33 et avant ou pendant la semaine 52. Un patient était considéré comme ne répondant 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 avec l'adalimumab pour injection a été rapide et des améliorations significativement supérieures comparativement au groupe placebo ont été observées pour ce qui est du pourcentage moyen d'amélioration du score PASI, des taux de réponse PASI 75 et PASI 90, et du taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin à la semaine 4, la première visite de l'étude (toutes les valeurs de $p < 0,001$, 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 pour injection, comparativement au groupe placebo (**Tableau 48** et **Tableau 49**). Les patients qui prenaient l'adalimumab 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 l'adalimumab pour injection, selon une répartition aléatoire, ont présenté des résultats supérieurs aux patients du groupe méthotrexate pour les paramètres suivants : réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

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

Réponse	Placebo N = 398	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. N = 814
≥ PASI 75	6,5 %	70,9 % ^a
≥ PASI 90	1,8 %	45,0 % ^a
PASI 100	0,8 %	20,0 % ^a
ÉGM : lésions disparues ou minimales	4,3 %	62,2 % ^a

a. $p < 0,001$ pour l'adalimumab pour injection, 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 38. Étude M04-716 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 53	MTX N = 110	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. N = 108
≥ PASI 75	18,9 %	35,5 %	79,6 % ^{a,b}
≥ PASI 90	11,3 %	13,6 %	51,9 % ^{a,b}
PASI 100	1,9 %	7,3 %	16,7 % ^{c,d}
ÉGM : lésions disparues ou minimales	11,3 %	30,0 %	73,1 % ^{a,b}

a. $p < 0,001$ pour l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo

b. $p < 0,001$ pour l'adalimumab pour injection, comparativement au MTX

c. $p < 0,01$ pour l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo

d. $p < 0,05$ pour l'adalimumab pour injection, comparativement au MTX

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

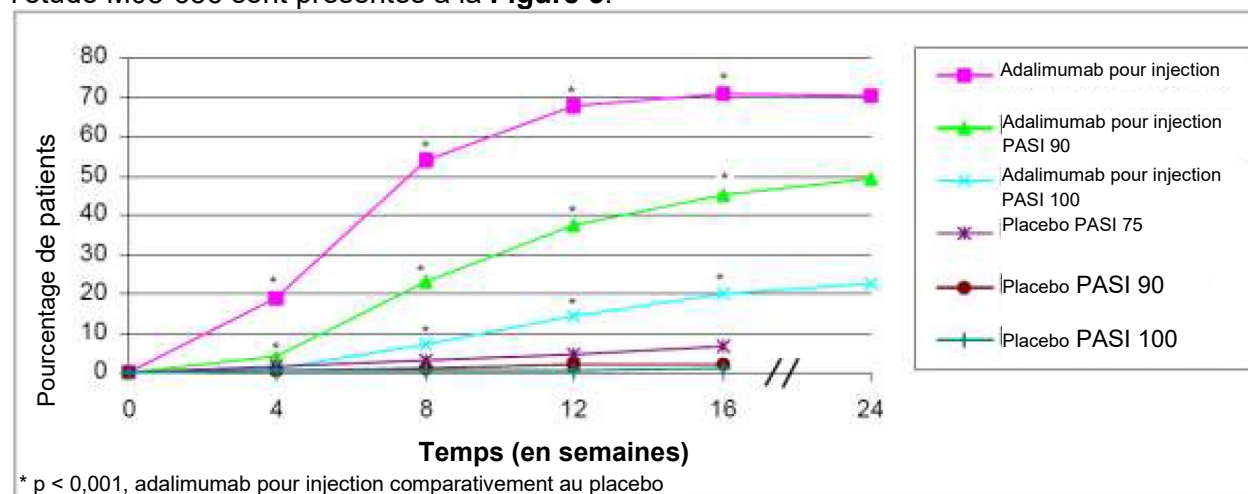


Figure 5. Étude M03-656 – Taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24

Les résultats de l'étude M02-528 ont confirmé l'efficacité de l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection de façon continue pendant une période de 52 semaines dans l'étude M03-656 puis ont continué à recevoir l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection dans l'étude M04-716 et ont continué à recevoir l'adalimumab dans l'étude de prolongation ouverte. La proportion de patients dont la réponse PASI 75 s'est maintenue après une période additionnelle de 108 semaines de traitement ouvert était de 58,1 % (n = 54/93) (total de 124 semaines).

Un nombre total de 347 patients dont la réponse au traitement était stable ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte. Le temps médian écoulé avant la récurrence (lésions devenues « modérées » ou plus graves selon l'évaluation globale du médecin) était d'environ cinq mois (IC à 95 % [127 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, la dose a été augmentée 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 pour injection 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 pour injection a obtenu une réponse selon le paramètre « évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin » et a obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice mNAPSI (réponse mNAPSI 75), comparativement aux patients du groupe placebo (**Tableau 50**).

Tableau 39. Étude M13-674 sur le psoriasis unguéal — Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 26

Réponse	Placebo N = 108	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. N = 109
Lésions psoriasiques unguéales disparues ou minimales et amélioration ≥ 2 points selon l'évaluation globale du psoriasis	6,9 %	48,9 % ^{a,b}

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

unguéal par le médecin ≥ mNAPSI 75	3,4 %	46,6 % ^{a,b}
---------------------------------------	-------	-----------------------

a. $p < 0,001$ pour l'adalimumab pour injection, comparativement au placebo

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

Qualité de vie

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

Dans l'étude M03-656, les patients qui recevaient l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection 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 avec l'adalimumab pour injection 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 pour injection ont été évaluées dans le cadre de deux études comparatives avec placebo, avec répartition aléatoire et à double insu (M10-877 et 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 l'adalimumab pour injection à une dose initiale de 80 mg suivis de 40 mg toutes les 2 semaines, une semaine après la dose initiale. Des doses stables concomitantes d'immunosuppresseurs non biologiques étaient permises.

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

Tableau 40. Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection chez des patients atteints d'uvéite

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
M10-877 (VISUAL I)	Étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Adalimumab pour injection, 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	107	42,6 ± 14,2 (18 à 79)	60,7
M10-880 (VISUAL II)	Étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Adalimumab pour injection, dose de départ de 80 mg suivie de 40 mg q 2 sem. par voie s.c. à compter de la semaine 1	115	42,9 ± 12,9 (18 à 75)	57,4
		Placebo	111	42,2 ± 13,98 (20 à 29)	64,9
M11-327 (VISUAL III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M10-877 et M10-880 pour les patients qui avaient abandonné les études initiales parce qu'ils avaient répondu aux critères « d'échec thérapeutique » (sous-groupe présentant une uvéite évolutive) ou qui les avaient terminées sans échec thérapeutique (sous-groupe présentant une uvéite non évolutive)	Adalimumab pour injection, 40 mg q 2 sem. Sous-cutanée Au moins 78 semaines	424	43,4 ± 14,1 (19,0 à 81,0)	58,7

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

Description des études cliniques

*Pr*HADLIMA® (adalimumab)

*Pr*HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

Dans les deux 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 chorioretiniennes inflammatoires et (ou) rétinienne inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, le grade d'opacité du vitré et la meilleure acuité visuelle corrigée.

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

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

L'étude M11-327 visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab pour injection administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines dans le traitement de l'uvéite dans un contexte où des traitements avec 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 deux études ont montré une réduction statistiquement significative du risque d'échec thérapeutique chez les patients traités avec l'adalimumab, comparativement aux patients recevant le placebo (**Tableau 52, Figure 6, Figure 7**).

Tableau 41. Temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans les études sur l'uvéite

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

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

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

Remarque : L'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877) ou la semaine 2 ou après (étude M10-880) a été compté comme un événement.

Les abandons dus à d'autres motifs que l'échec thérapeutique ont été censurés au moment de l'abandon.

- a. RRI de l'adalimumab pour injection par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.
- b. Valeur de p bilatérale dérivée du test de Mantel-Haenszel.
- c. NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.

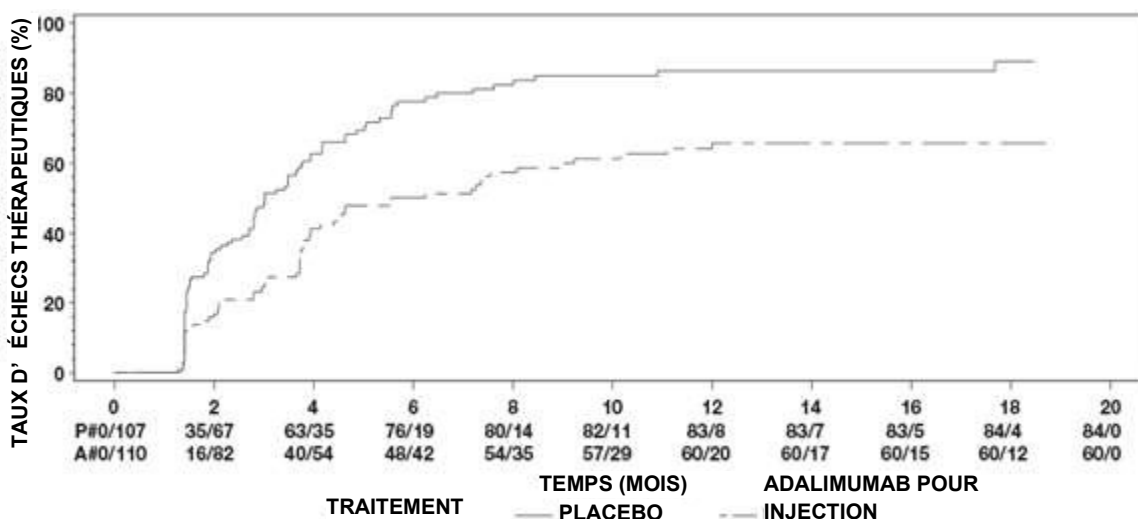


Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877)

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

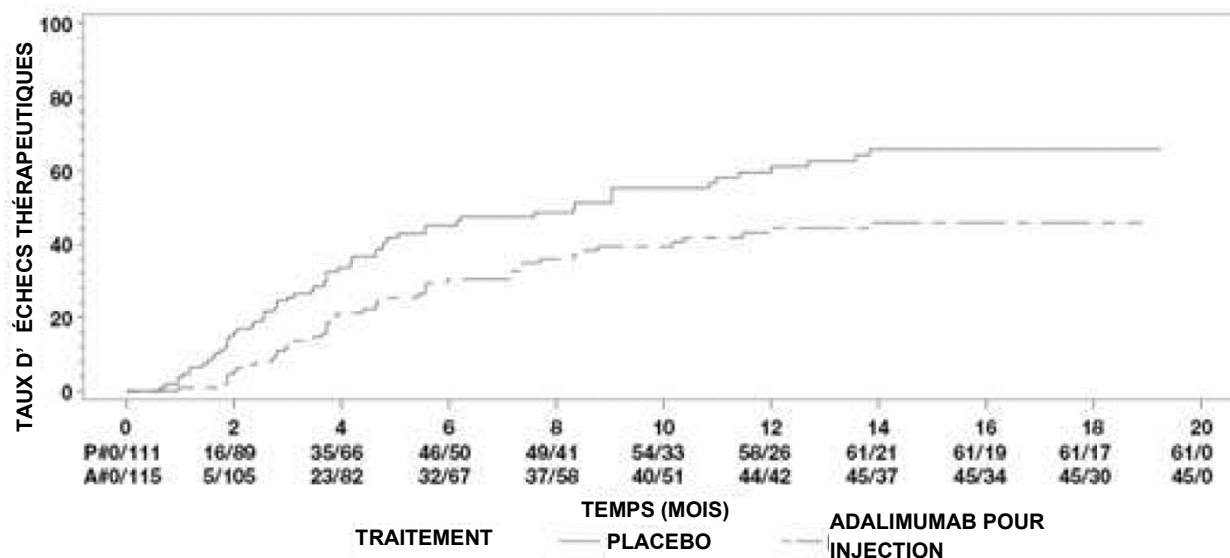


Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique la semaine 2 ou après (étude M10-880)

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

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

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Aspects démographiques et organisation des études

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

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

Tableau 42. Résumé de l'étude clinique étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de filles)
DE038 (AJI I)	Étude comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et phase de prolongation ouverte	<u>Phase initiale ouverte</u> 24 mg d'adalimumab pour injection/m ² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée q 2 sem.	171	11,3 ± 3,53 (4 à 17)	78,9 %
		<u>Phase à double insu</u> 24 mg d'adalimumab pour injection/m ² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée ou placebo par voie sous-cutanée, q 2 sem.	133	11,6 ± 3,61 (4 à 17)	77,4 %
		<u>Phase ouverte à dose d'après le poids corporel</u> 24 mg d'adalimumab pour injection/m ² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée	128	12,0 ± 3,59 (4 à 18)	76,6 %

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de filles)
		q 2 sem. <u>Phase ouverte à dose fixe</u> 20 mg d'adalimumab pour injection par voie sous-cutanée q 2 sem., poids corporel < 30 kg ou 40 mg d'adalimumab pour injection par voie sous-cutanée q 2 sem., poids corporel ≥ 30 kg	106	13,7 ± 3,82 (6 à 20)	73,6 %
M10-444 (AJI II)	Étude multicentrique ouverte	24 mg d'adalimumab pour injection/m ² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 20 mg) par voie sous-cutanée q 2 sem.	32	3,04 ± 0,723 (2,0 à 4,6)	87,5 %

Définition : q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Étude DE038

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection ont été évaluées dans une étude multicentrique à double insu, avec 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 (AJI) polyarticulaire modérée à grave. Durant la phase initiale ouverte de l'étude, les patients ont été répartis en deux groupes : patients traités avec 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 dont le traitement avec le MTX avait été arrêté au moins deux 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/m² d'adalimumab pour injection (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 pour injection minimale, médiane et maximale reçue au cours de la phase initiale ouverte est présentée dans le **Tableau 54**.

Tableau 43. Distribution des patients selon leur âge et la dose d'adalimumab pour injection 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 avec répartition aléatoire; ils ont alors reçu soit l'adalimumab pour injection à raison de 24 mg/m² (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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

poussée était définie comme une aggravation égale ou supérieure à 30 % par rapport au début de l'étude pour au moins trois des six critères principaux définissant l'arthrite juvénile idiopathique, la présence d'au moins deux articulations atteintes et une amélioration supérieure à 30 % pour un de ces six 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 avec le MTX, et la proportion de patients ayant présenté une poussée de la maladie parmi les patients traités avec le MTX. Une évaluation clinique des patients a été effectuée au début de l'étude et leur réponse clinique à l'adalimumab pour injection a été évaluée aux semaines 2 et 4, puis toutes les quatre 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 pour injection 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/m² de surface corporelle d'adalimumab pour injection 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 de l'étude

Tableau 44. Principaux résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (DE038)

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

d'une poussée

a. $p = 0,031$

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

Douze patients ont été traités pendant une période de six 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 pour injection + MTX qu'avec l'adalimumab pour injection en monothérapie. Par conséquent, il est recommandé d'employer l'adalimumab pour injection en association avec du MTX et d'employer l'adalimumab pour injection en monothérapie seulement chez les patients chez qui l'emploi du MTX n'est pas approprié.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée chez l'adolescent (âgé de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) est prévue à partir de simulations et de modélisations de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques fondées sur l'efficacité démontrée et le lien exposition-réponse chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (voir **ESSAIS CLINIQUES, Adultes**, Hidradénite suppurée).

Le cours de la maladie, la physiopathologie et les effets du médicament chez les adolescents sont censés être semblables à ceux observés chez l'adulte à raison des mêmes niveaux d'exposition. L'innocuité de la dose recommandée d'adalimumab chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée est fondée sur le profil d'innocuité de ce médicament dans d'autres indications chez l'adulte et l'enfant, à des niveaux d'exposition semblables ou plus élevés.

Uvéite chez l'enfant

Aspects démographiques et organisation des études

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection ont été évaluées lors d'une étude comparative, à double insu et avec répartition aléatoire menée chez 90 enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'uvéite antérieure non infectieuse accompagnée d'arthrite juvénile idiopathique évolutive, réfractaire à un traitement d'au moins 12 semaines avec le méthotrexate. Les participants ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 (adalimumab pour injection:placebo) et stratifiés selon le centre. Les patients ont reçu un placebo ou 20 mg d'adalimumab pour injection (s'ils pesaient moins de 30 kg) ou 40 mg d'HUMIRA (s'ils pesaient 30 kg ou plus) toutes les 2 semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate pendant une durée maximale de 18 mois. Des corticostéroïdes concomitants administrés par voie générale ($\leq 0,2$ mg/kg/jour d'équivalent de prednisolone) et par voie topique (maximum de 6 gouttes/jour) à raison de posologies stables étaient permis lors de l'inscription à l'étude; il fallait ensuite obligatoirement réduire la dose des corticostéroïdes topiques (maximum de 2 gouttes/jour) en l'espace de 3 mois.

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

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

Tableau 45. Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab pour injection dans le traitement de l'uvéite chez l'enfant

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% de femmes)
SYCAMORE	Étude avec répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Dose fixe d'adalimumab pour injection de 20 mg (si le poids corporel < 30 kg au début de l'étude) ou de 40 mg (si le poids corporel ≥ 30 kg au début de l'étude)	60	9,07 ± 3,94 (3,04 à 17,97)	78,3 %
		Placebo	30	8,56 ± 3,79 (2,57 à 16,9)	76,7 %
		Voie sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant un maximum de 18 mois			

Description des études cliniques

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le « temps écoulé avant l'échec thérapeutique ». Les critères permettant d'établir l'échelle thérapeutique comprenaient : aggravation ou non-amélioration maintenue de l'inflammation oculaire, amélioration partielle et apparition d'affections oculaires concomitantes maintenues ou aggravation d'affections oculaires concomitantes, utilisation non autorisée de médicaments concomitants et interruption du traitement pendant une longue période.

Résultats des études

Réponse clinique

Comparativement au placebo, l'adalimumab pour injection a prolongé le temps écoulé avant l'échec thérapeutique (voir **Figure 8** et **Tableau 57**). Ces résultats reposent sur la deuxième analyse provisoire effectuée après la répartition aléatoire de 90 patients sur le total prévu de 114 dans l'échantillon de l'étude.

Tableau 46. Résultats de l'analyse sur le temps écoulé avant l'échec thérapeutique lors de l'étude sur l'uvéite chez l'enfant

Traitement/ raison de l'échec	N	Échec N (%)	Temps médian écoulé avant l'échec (semaines) ^a	RRI ^b	IC à 99,9 % pour le RRI ^{b,c}	Valeur de p ^{c,d}
Placebo	30	18 (60,0)	24,1	–	–	–
Inflammation du segment antérieur ou		7 (23,3)				

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

affection oculaire concomitante							
Utilisation d'un médicament concomitant non autorisé		10 (33,3)					
Interruption du traitement à l'étude		1 (3,3)					
Adalimumab pour injection ^e	60	16 (26,7)	NE ^f	0,25	0,08 à 0,79	< 0,0001	
Inflammation du segment antérieur ou affection oculaire concomitante		2 (3,3)					
Utilisation d'un médicament concomitant non autorisé		11 (18,3)					
Interruption du traitement à l'étude		4 (6,7)					

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

a. Estimation fondée sur la courbe de Kaplan-Meier.

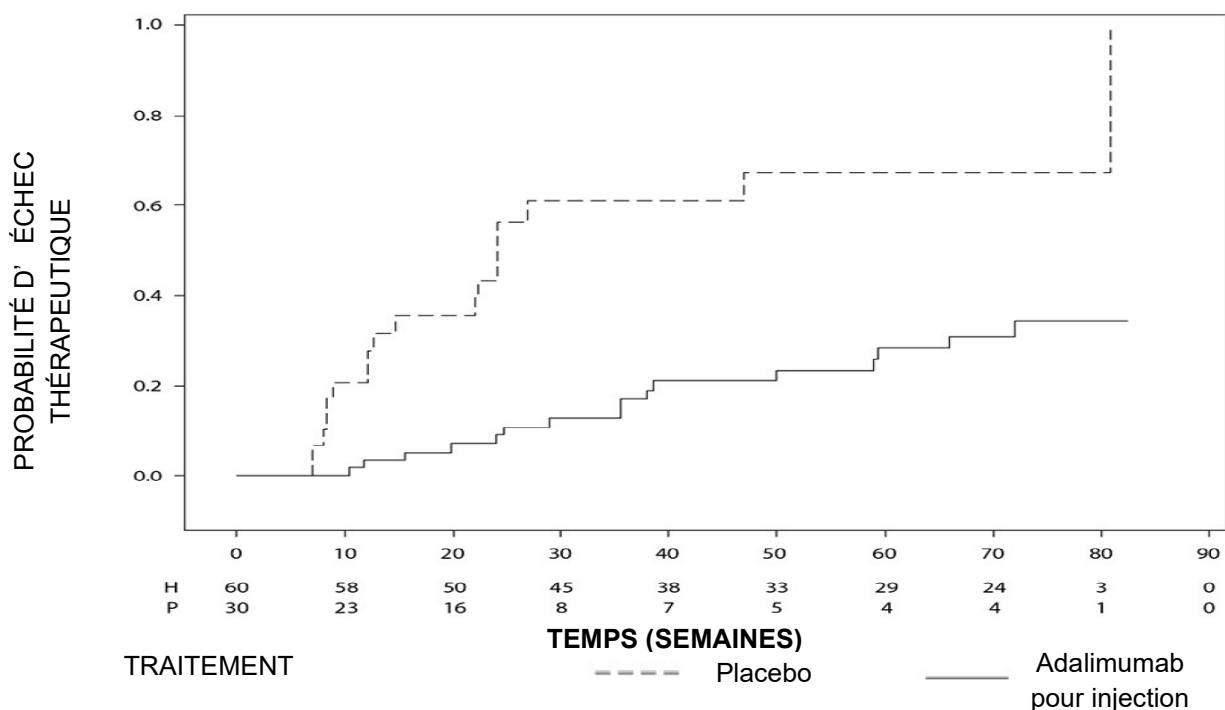
b. RRI de l'adalimumab pour injection par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.

c. Un niveau de signification de 0,001 a été utilisé dans l'analyse provisoire d'après la règle d'interruption de Peto-Haybittle.

d. Valeur dérivée du test de Mantel-Haenszel.

e. Chez un patient ayant reçu l'adalimumab pour injection, le traitement a échoué pour deux raisons (utilisation d'un médicament concomitant interdit et interruption du traitement à l'étude).

f. NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque ont subi un événement.



Remarque : P = placebo (nombre à risque); H = adalimumab pour injection (nombre

Figure 8. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique lors de l'étude sur l'uvéïte chez l'enfant

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Études *in vitro*

Un nombre exhaustif d'études comparatives *in vitro* ont été réalisées pour évaluer la similarité d'HADLIMA® et d'Humira®.

Les épreuves d'analyse pertinentes associées au mode d'action de l'adalimumab pour injection (TNF- α et épreuve du gène rapporteur de NF- κ B) ont été réalisées afin de démontrer la similarité d'HADLIMA® et d'Humira®. En outre, les activités fonctionnelles et de liaison associées au fragment Fc ont également été évaluées.

Le **Tableau 58** donne une vue d'ensemble des études *in vitro* visant à comparer HADLIMA® (lots cliniques et lots de validation de processus [PVR]) et Humira®.

Tableau 47. Aperçu des études *in vitro*

Type		Résultats
Activités biologiques	Épreuve de liaison à TNF- α	L'activité de liaison au TNF- α (soluble) était comparable pour HADLIMA® et Humira® EU.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

	Type	Résultats
associées au fragment Fab	Épreuve de neutralisation du TNF- α par le gène rapporteur de NF- κ B	L'activité de neutralisation du TNF- α était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve d'apoptose	L'activité d'apoptose était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
Activités biologiques associées au fragment Fc	Épreuve de liaison au récepteur Fc γ R1a	L'activité de liaison au récepteur Fc γ R1a était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au récepteur Fc γ R1Ia	L'activité de liaison au récepteur Fc γ R1Ia était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au récepteur Fc γ R1Ib	L'activité de liaison au récepteur Fc γ R1Ib était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au récepteur Fc γ R1IIa (158 V/V)	L'activité de liaison au récepteur Fc γ R1IIa (158 V/V) était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au récepteur FcRn	L'activité de liaison au récepteur FcRn était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au facteur C1q	L'activité de liaison au facteur C1q était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Essai sur l'activité ADCC utilisant une lignée cellulaire NK92-CD16	L'activité ADCC (cellule effectrice : cellule NK92-CD16) était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve CDC	L'activité CDC était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
Autres épreuves biologiques	Épreuve d'apoptose dans un modèle <i>in vitro</i> de maladie intestinale inflammatoire	L'activité d'apoptose d'un lot d'HADLIMA [®] était légèrement inférieure à celle d'Humira [®] EU. Cependant, cette différence se situait à l'intérieur des limites de variabilité de l'épreuve. Par conséquent, l'activité d'apoptose d'HADLIMA [®] était comparable à celle d'Humira [®] EU, ce qui pourrait appuyer l'extrapolation des indications à la maladie intestinale inflammatoire.
	Inhibition de la libération de la cytokine IL-8 dans un modèle <i>in vitro</i> de maladie intestinale inflammatoire	L'activité de suppression de la libération de la cytokine IL-8 d'HADLIMA [®] était comparable à celle d'Humira [®] EU, ce qui pourrait appuyer l'extrapolation des indications à la maladie intestinale inflammatoire.
	Inhibition de l'expression de la molécule d'adhésion sVCAM-1	Les activités inhibitrices de l'expression de sVCAM-1 d'HADLIMA [®] étaient comparables à celles d'Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au tmTNF- α	L'activité de liaison au tmTNF- α était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Évaluation de la fonction d'induction des macrophages régulateurs	La fonction d'induction des macrophages régulateurs d'HADLIMA [®] était comparable à celle d'Humira [®] EU, ce qui pourrait appuyer l'extrapolation des indications à la maladie intestinale inflammatoire.
	Épreuve de liaison au récepteur Fc γ R1IIa (158 F/F)	L'activité de liaison au récepteur Fc γ R1IIa (158 F/F) était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Type		Résultats
	Épreuve de liaison au récepteur FcγRIIIb	L'activité de liaison au récepteur FcγRIIIb était légèrement inférieure avec HADLIMA [®] , comparativement à Humira [®] EU. Toutefois, les différences n'étaient pas significatives et se situaient dans les limites de variabilité de l'épreuve.
	Structure conformationnelle des anticorps	La structure conformationnelle des anticorps était comparable pour HADLIMA [®] et Humira [®] EU.
	Épreuve de liaison au TNF-β (LTα3)	HADLIMA [®] et Humira [®] EU ont montré une absence significative de liaison au TNF-β (LTα3).

En résumé, l'ensemble des résultats des épreuves *in vitro* associées au mode d'action de l'adalimumab pour injection et des épreuves de liaison liées au fragment Fc ont démontré la similarité d'HADLIMA[®] et d'Humira[®] EU.

Études *in vivo*

On a réalisé une étude pharmacodynamique *in vivo* pour évaluer la comparabilité d'HADLIMA[®] et d'Humira[®]. Dans cette étude, on a utilisé un modèle de souris transgénique (Tg197) surexprimant le TNF-α humain, ce qui a entraîné l'apparition spontanée de l'arthrite.

Six groupes de souris Tg197, comptant chacun cinq mâles et cinq femelles, ont reçu HADLIMA[®] ou Humira[®] US. Les souris ont reçu une dose de médicament de 0,5, de 3 et de 10 mg/kg par voie intrapéritonéale deux fois par semaine pendant sept semaines.

L'efficacité d'HADLIMA[®] et d'Humira[®] US a été évaluée en mesurant les scores liés à l'arthrite et les scores histopathologiques. On n'a observé aucune différence significative dans les effets inhibiteurs d'HADLIMA[®] et d'Humira[®] US tant pour le score lié à l'arthrite que pour le score histopathologique.

16.1.2 Toxicologie comparative

Une étude de toxicité comparative portant sur l'administration de doses multiples a été menée chez des macaques de Buffon, qui ont reçu HADLIMA[®] ou Humira[®] US à raison de 32 mg/kg par injection d'un bolus sous-cutané une fois par semaine pendant quatre semaines consécutives.

HADLIMA[®] et Humira[®] US ont été bien tolérés à la dose de 32 mg/kg, aucun effet toxicologique lié au traitement n'ayant été rapporté.

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

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

Pharmacodynamie

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

Dans le cadre d'une série d'études *in vitro* s'appuyant sur la technologie sensible de BIAcore et les essais de liaison concurrentielle au récepteur, l'adalimumab pour injection s'est révélé avoir une forte affinité pour le TNF humain. Il a également été constaté que l'adalimumab pour injection se lie au TNF transmembranaire (pro-TNF). De plus, l'adalimumab pour injection a neutralisé les effets biologiques du TNF dans le cadre d'essais de cytotoxicité et d'activation cellulaires. L'adalimumab pour injection a une affinité spécifique pour le TNF humain, mais ne se lie pas aux autres membres de la famille des TNF employés durant ces essais ou aux cytokines.

Le lot AFP810 d'adalimumab pour injection est caractéristique du processus de production par culture cellulaire prolongée (C2-extended, aussi appelé CHO-2b dans certains rapports de langue anglaise). Auparavant, l'adalimumab pour injection était dérivé d'un premier clone D8E et produit par fermentation répétée (C1-repeated, aussi appelé CHO-1 dans certains rapports de langue anglaise); le lot AFP704 est caractéristique de ce processus de fabrication. Une étude a été menée afin de comparer les lots AFP704 et AFP810 dans le cadre d'essais *in vitro* et *in vivo*. Les courbes de liaison obtenues par biocaptage avec ces 2 lots d'adalimumab pour injection sont représentées à la **Figure 9**.

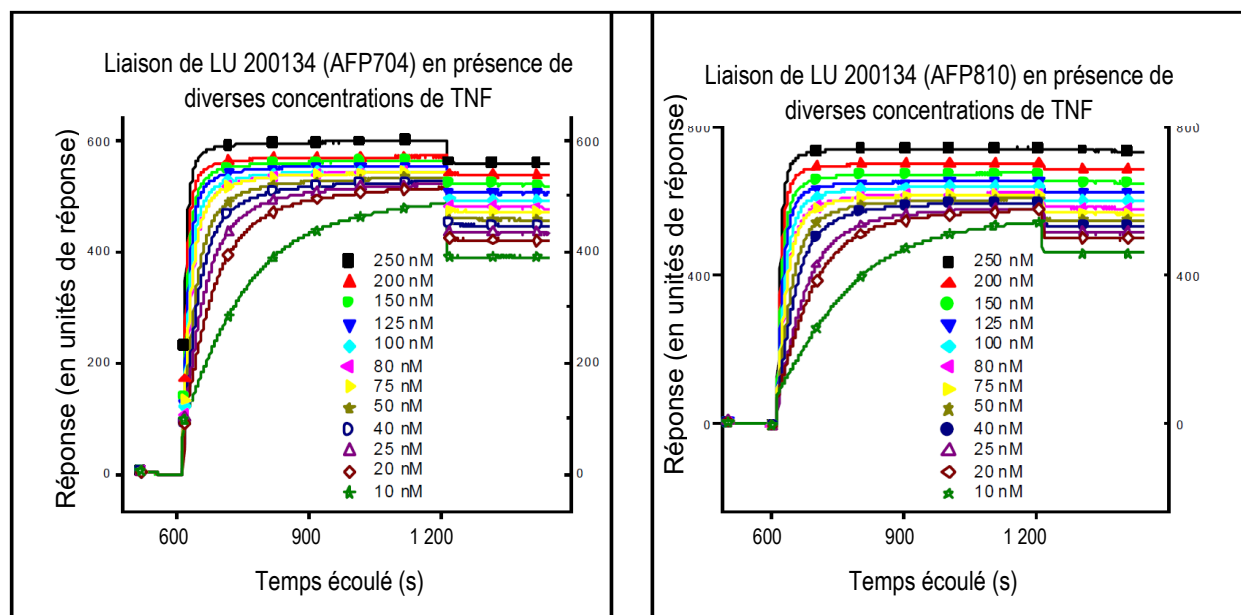


Figure 9. Courbes de liaison des lots AFP704 et AFP810 d'adalimumab pour injection

Les paramètres relatifs aux constantes de vitesse cinétique apparente de liaison de l'adalimumab pour injection au TNF sont exposés au **Tableau 59**.

Tableau 59. Constantes de vitesse cinétique apparente de liaison du TNF aux lots d'adalimumab pour injection

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

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

Les constantes de vitesse cinétique apparente et les constantes de dissociation qui en sont dérivées (K_d) étaient toutes très semblables pour les 2 lots d'adalimumab pour injection. La constante de dissociation moyenne de $7,05 \times 10^{-11} \text{ M}$ indique que l'adalimumab pour injection a une forte affinité pour le TNF. De plus, la constante de vitesse de dissociation moyenne (K_d) de $3,95 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ correspond à une demi-vie d'environ 5 heures pour le complexe adalimumab pour injection-TNF; une telle demi-vie peut être salutaire du point de vue de l'élimination du complexe TNF-adalimumab pour injection de la circulation.

La spécificité de l'adalimumab pour injection pour le TNF de diverses espèces animales a été étudiée dans le cadre d'un dosage biologique L929. Le pouvoir neutralisant de l'adalimumab pour injection sur le TNF d'homme, de chimpanzé, de singe rhesus, de macaque de Buffon, de marmouset, de babouin et de chien est d'un ordre de grandeur comparable (voir **Tableau 60**).

Tableau 48. Spécificité de l'adalimumab pour injection pour le TNF suivant l'espèce animale

TNF	Source	CI ₅₀ de l'adalimumab pour injection
-----	--------	---

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

		M
Souris	Recombinant	$> 2,0 \times 10^{-7}$
Rat	Recombinant	$>> 1,0 \times 10^{-6}$
Lapin	CMSP stimulés par LPS	$1,5 \times 10^{-6}$
Porc	Recombinant	$1,0 \times 10^{-7}$
Chien	SE stimulé par LPS	$2,2 \times 10^{-10}$
Marmouset	CMSP stimulés par LPS	$4,0 \times 10^{-10}$
Babouin	Recombinant	$6,0 \times 10^{-11}$
Chimpanzé	CMSP stimulés par LPS	$5,5 \times 10^{-11}$
Macaque de Buffon	CMSP stimulés par LPS	$8,0 \times 10^{-11}$
Singe rhésus	CMSP stimulés par LPS	$4,0 \times 10^{-11}$
Homme	Recombinant	$1,3 \times 10^{-10}$

Définitions : CMSP = cellule mononucléaire du sang périphérique; LPS = lipopolysaccharide; SE = sang entier

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

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

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

Les tests *in vivo* se sont limités à l'étude des manifestations pathologiques causées par le TNF humain chez l'animal. L'emploi de l'adalimumab pour injection chez la souris a eu un effet protecteur lié à la dose contre la létalité du TNF. Chez le lapin, le pouvoir neutralisant *in vivo* de l'adalimumab pour injection s'est manifesté également par la prévention de la pyrexie causée par le TNF. En effet, l'adalimumab pour injection a entraîné une inhibition liée à la dose de l'élévation de la température corporelle déclenchée par le TNF. De plus, l'adalimumab pour injection administré seul ou sous forme de complexes immuns préformés TNF-adalimumab pour injection n'est pas pyrogène chez le lapin (**Figure 10**).

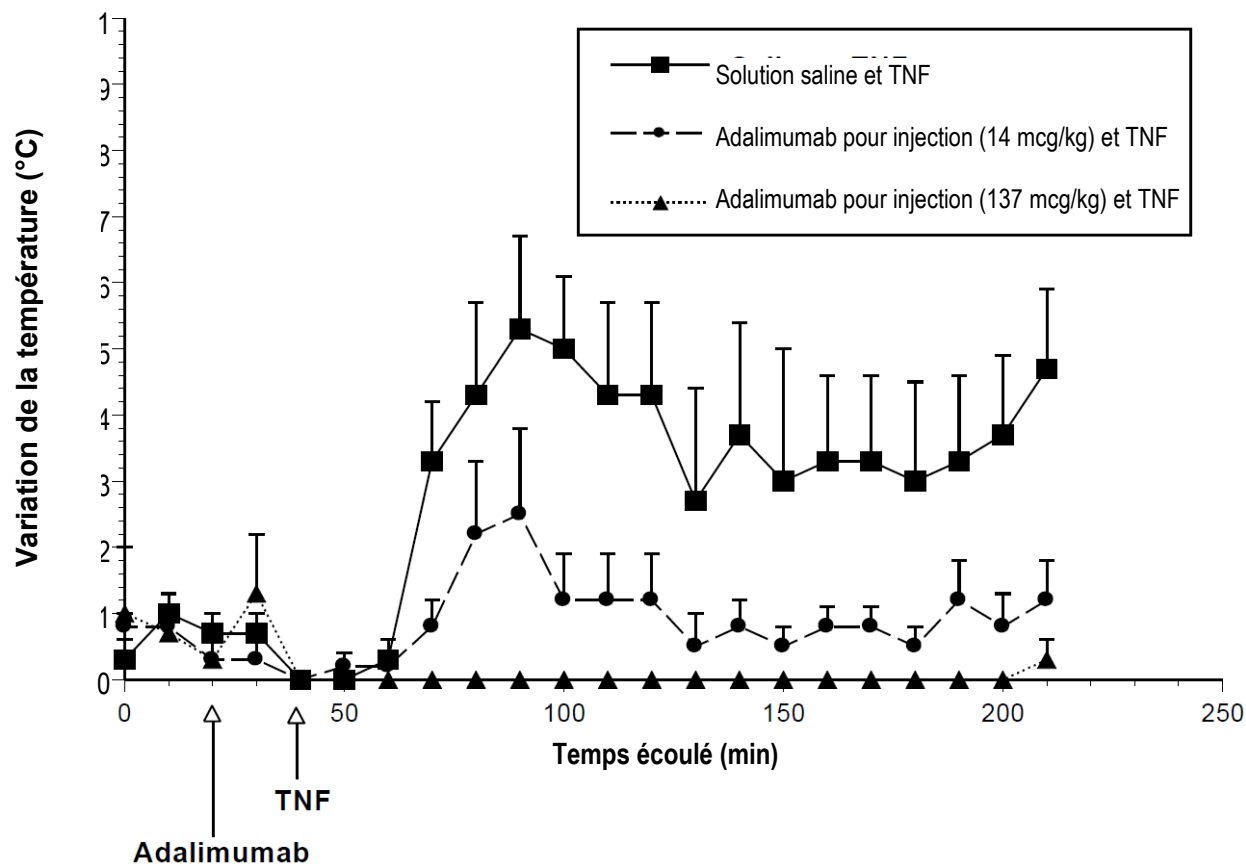


Figure 10. Inhibition par l'adalimumab pour injection de la pyrexie déclenchée par le TNF chez le lapin

Le temps 0 renvoie au début de la mesure de la température après que les lapins ont été remis dans leurs cages.

La polyarthrite chez la souris transgénique Tg197 exprimant le TNF humain est un modèle reconnu de polyarthrite rhumatoïde chez l'homme. La distorsion, l'enflure et la déformation articulaires, l'ankylose et la réduction de la mobilité étaient observables chez les souris témoins non traitées, traitées avec un soluté tampon de phosphate (PBS) et traitées avec des IgG1 humaines, mais complètement absentes chez les souris qui avaient reçu l'adalimumab pour injection. De même, à l'examen microscopique des souris qui avaient reçu l'adalimumab pour injection, on n'a observé aucun signe d'épaississement du liquide synovial, de destruction du cartilage ou d'érosion osseuse, tous signes présents chez les souris témoins. Une relation dose-réponse était manifeste en ce qui a trait aux cotes attribuées à l'arthrite et à l'analyse histologique après l'emploi d'adalimumab pour injection en doses plus faibles. Ces observations incitent fortement à penser que l'adalimumab pour injection pourrait être un agent efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme (**Figure 11**).

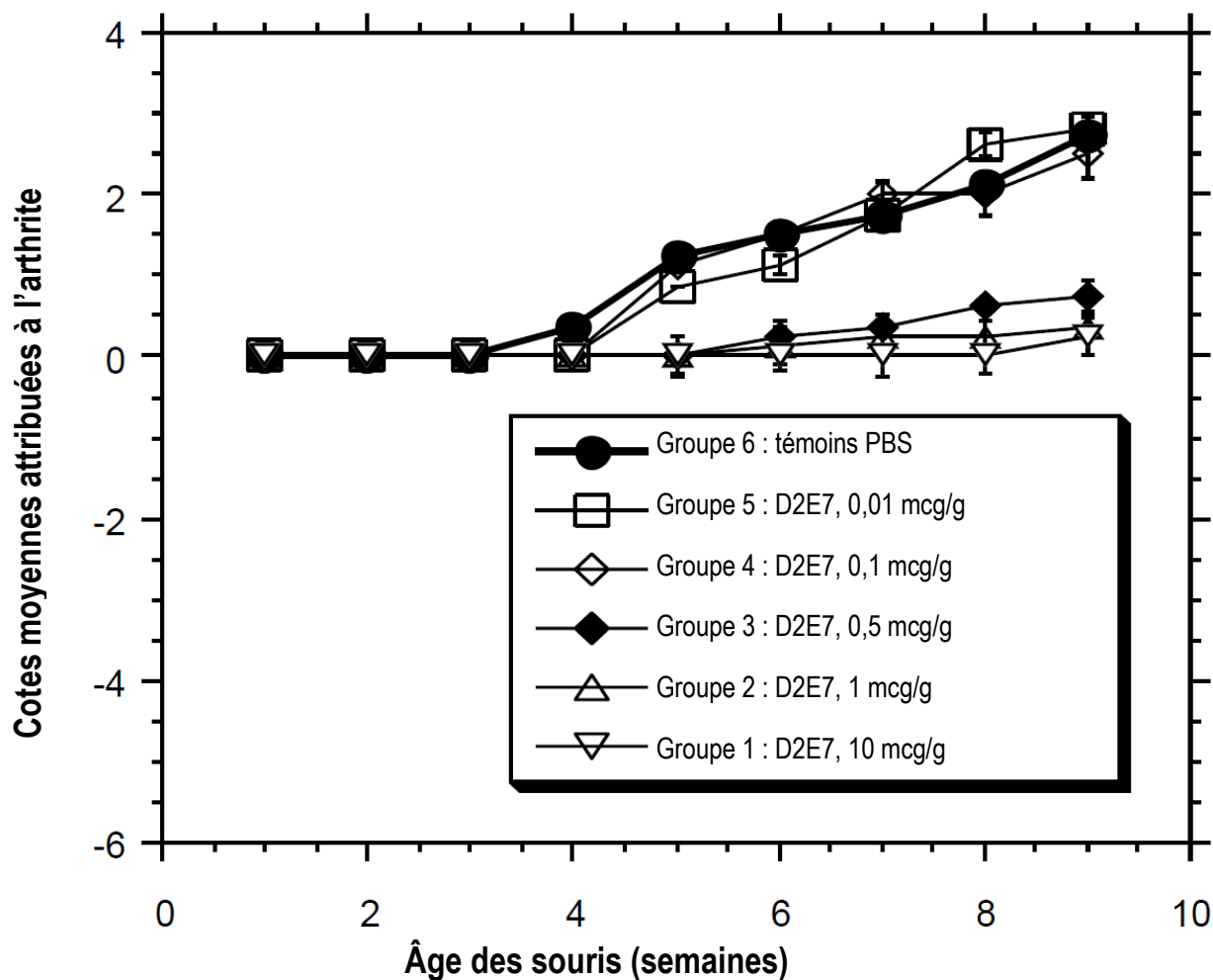


Figure 11. Cotes moyennes attribuées à l'arthrite au cours de l'étude

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

Emploi *in vivo* du méthotrexate

Le MTX est d'emploi répandu dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. L'administration d'adalimumab pour injection, seul ou en association avec le MTX, s'est révélée efficace dans la prévention de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde chez la souris transgénique Tg197 exprimant le TNF humain. L'emploi du MTX seul, efficace pendant les essais cliniques, s'est révélé inefficace dans ce modèle murin et n'a semblé offrir aucun bienfait supplémentaire quand il s'ajoutait à celui de l'adalimumab pour injection (**Figure 12**).

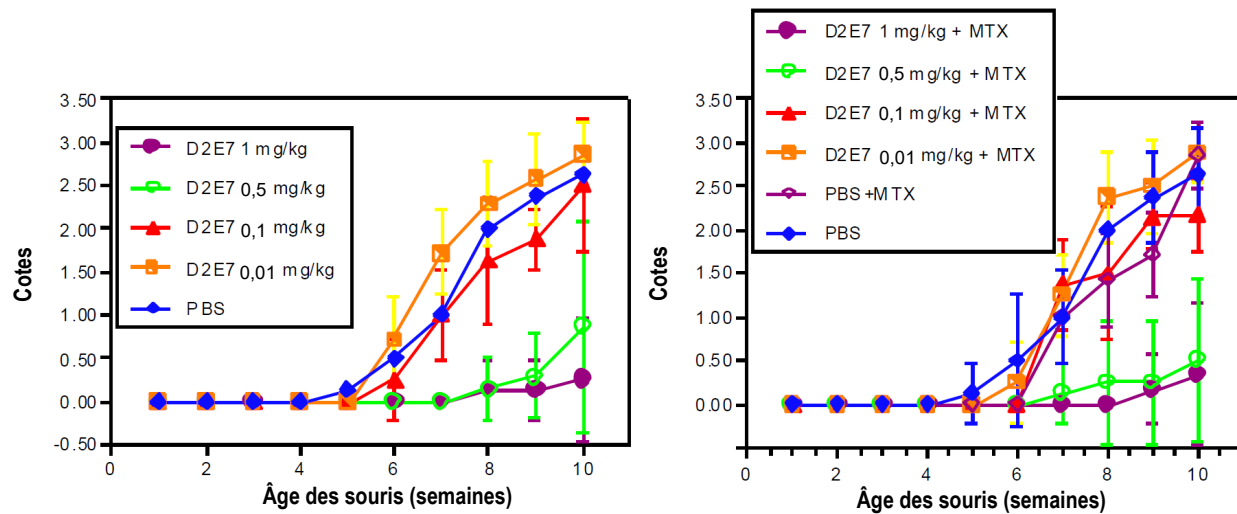


Figure 12. Cotes moyennes attribuées à l'arthrite au cours de l'étude

La moyenne \pm l'écart-type est indiquée pour chaque groupe.

Pharmacocinétique

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

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

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab pour injection administré par voies i.v. et s.c. a été étudié, parce que ce produit a été administré par voie i.v. pendant les essais clés de toxicité alors que la voie d'administration prévue chez l'homme est la voie s.c. Chez le singe, l'adalimumab pour injection a été presque complètement absorbé après son injection s.c. Compte tenu de sa biodisponibilité élevée, l'adalimumab pour injection peut donc très bien être administré par voie s.c. (**Figure 13**).

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

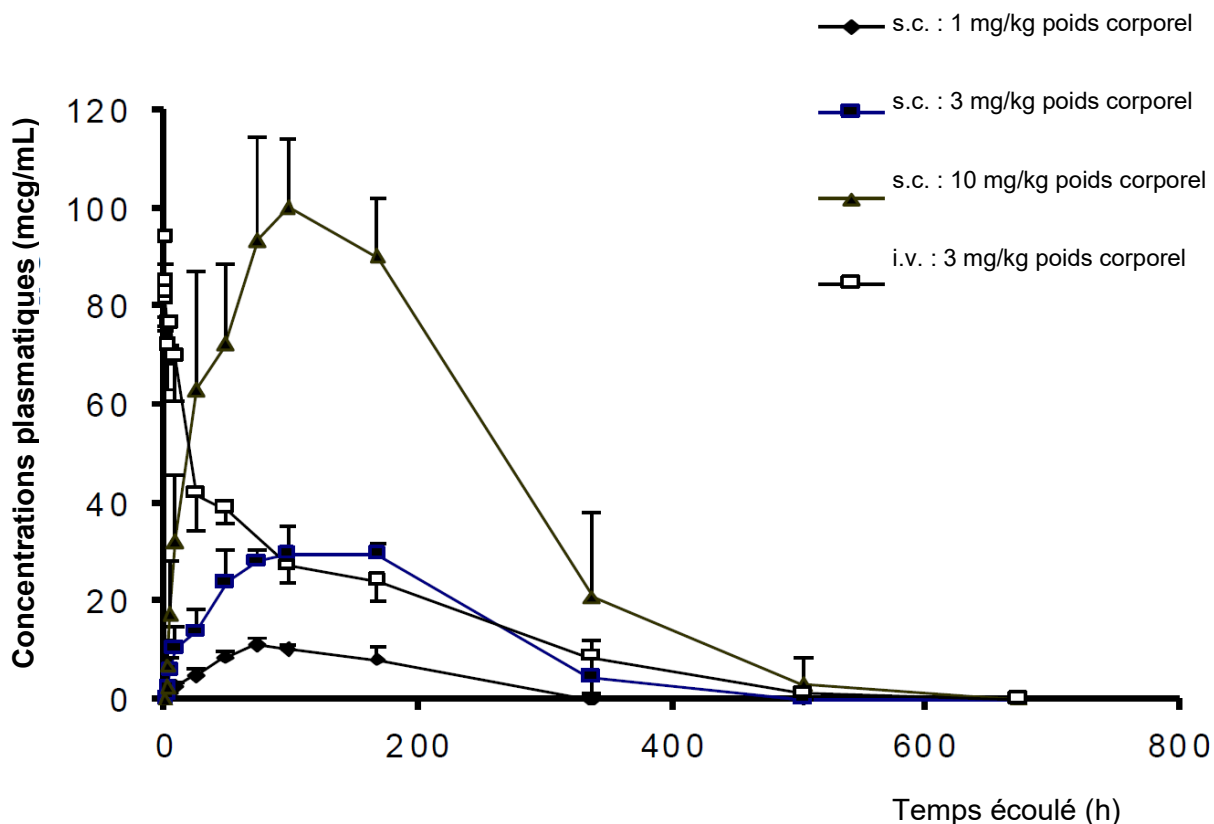


Figure 13. Courbes des concentrations plasmatiques après l'administration de 1, 3 et 10 mg/kg d'adalimumab pour injection par voie s.c. (moyenne + É.T.) et de 3 mg/kg de poids corporel par voie i.v. (moyenne - É.T.) chez le singe mâle.

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

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

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

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

polysorbate 80 n'a pas influé significativement sur les paramètres pharmacocinétiques chez le singe.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë – Dose unique

Trois études de toxicité (2 chez la souris et 1 chez le rat) ont été menées afin d'obtenir les données qualitatives et quantitatives sur la toxicité aiguë de l'adalimumab pour injection après l'administration d'une dose unique par voie i.v.

Durant une des études menées sur la souris, une dose unique d'adalimumab pour injection (898 mg/kg) ou d'excipient témoin (solution physiologique avec tampon phosphate ou PBS) a été injectée dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont été surveillés quant à l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection et ils ont ensuite été sacrifiés aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab pour injection 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. Aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab pour injection n'a été observé. 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 pour injection est supérieure à 898 mg/kg chez la souris.

Dans le cadre d'une deuxième étude de toxicité menée chez la souris, la formation d'AMAH a également été évaluée. Cette étude comprenait 4 groupes de souris (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont reçu par voie i.v. une dose unique d'excipient (PBS) ou d'adalimumab pour injection, à raison de 1,6, 16 ou 786 mg/kg (lot AFP603). L'apparition de signes cliniques a été surveillée, surtout ceux qui touchent le pelage. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant le traitement, puis les 3^e, 5^e, 7^e, 9^e, 11^e et 13^e semaines après l'administration afin d'effectuer le dosage plasmatique de l'adalimumab pour injection par technique ELISA et de détecter la formation d'AMAH grâce à 2 techniques ELISA différentes. À la fin de l'étude, tous les animaux ont été sacrifiés pour mener un examen macroscopique. La rate et la peau ont fait l'objet d'un examen histopathologique.

Le traitement avec l'adalimumab pour injection n'a pas eu d'effet sur la conduite générale des souris et le gain pondéral. Une souris mâle qui avait reçu la dose de 1,6 mg/kg est morte pendant le prélèvement sanguin effectué le 13^e jour sous anesthésie à l'halothane. La mort de cet animal a été jugée comme étant liée à l'anesthésie et non à l'administration d'adalimumab pour injection. Chez toutes les femelles qui avaient reçu la dose de 1,6 mg/kg et 4 des 5 femelles témoins, une chute locale du poil dans la région nasolabiale entraînant la perte des vibrisses a été observée à partir de la 5^e semaine. Ces résultats indiquent que la chute des poils n'est pas liée à l'administration d'adalimumab pour injection puisqu'elle est survenue également chez les animaux témoins.

La courbe des concentrations plasmatiques d'adalimumab pour injection chez une souris de chaque groupe a été tracée. Dans le groupe témoin et le groupe traité à raison de 1,6 mg/kg, la concentration plasmatique d'adalimumab pour injection était invariablement inférieure à 0,6 mcg/mL, tandis qu'elle a atteint 70 mcg/mL à la 3^e semaine dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; après la 5^e semaine, l'adalimumab pour injection était indécélable dans ce dernier

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

groupe. Dans celui qui avait reçu la dose de 786 mg/kg, des concentrations atteignant 484 mcg/mL à la 3^e semaine ont été relevées et l'adalimumab pour injection est demeuré décelable en quantité mesurable jusqu'à 9 semaines après l'injection.

Le délai de formation des AMAH chez une souris de chaque groupe a également été évalué. Les AMAH sont restés indécélables chez la souris témoin et dans tout échantillon prélevé avant l'injection d'adalimumab pour injection. 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 pour injection dans le sang, des AMAH ont été décelés dès la 5^e semaine chez la souris traitée à raison de 1,6 mg/kg mais pas avant la 11^e semaine chez celle qui avait reçu la dose de 16 mg/kg, tandis que les AMAH sont restés indécélables durant toute l'étude chez la souris traitée à raison de 786 mg/kg, situation qui a été attribuée à l'effet d'interférence du taux élevé d'adalimumab pour injection circulant. Le recours à une technique d'immunocapture directe (technique en sandwich, appelée MAHA-2 assay dans le rapport en anglais) moins sujette à ce type d'interférence a permis de détecter des AMAH à partir de la 5^e semaine chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et des 9^e et 13^e semaines chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. Une fois le comportement cinétique et les titres établis chez la souris échantillon de chaque groupe, les AMAH ont été analysées à une dilution de 1:1000 à la 5^e semaine chez toutes les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et par immunocapture directe à la 13^e semaine chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. La détection d'AMAH dans tous les échantillons indique que ces anticorps s'étaient formés chez toutes les souris traitées après l'injection i.v. d'une dose unique d'adalimumab pour injection.

Durant l'étude menée chez le rat, une dose unique d'adalimumab pour injection (898 mg/kg; lot AF601 « Ex-pool ») ou d'excipient témoin (PBS) a été injectée dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont été surveillés quant à l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'administration du médicament et ils ont ensuite été sacrifiés aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab pour injection 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. Aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab n'a été observé. Le gain pondéral se comparait chez les rats traités et témoins. À l'autopsie, une splénomégalie légère ou modérée a été observée 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 pour injection est bien toléré même à la plus forte dose qui puisse techniquement être employée et la dose létale minimale d'adalimumab injecté en dose unique est supérieure à 898 mg/kg chez la souris et le rat. L'adalimumab pour injection est immunogène chez la souris après l'injection i.v. d'une dose unique.

Toxicité chronique – Doses multiples

Souris (étude de 4 semaines)

Dans le cadre d'une étude de toxicité de 4 semaines, les souris ont été réparties aléatoirement dans 3 groupes. La plus forte dose administrée était 16 fois plus élevée que la dose maximale de 10 mg/kg employée pendant les premières études cliniques.

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

Les souris ont reçu par voie i.v. l'excipient témoin (PBS) ou de l'adalimumab pour injection (lot AFP603) une fois par semaine, les jours 1, 8, 15, 22 et 29. Le 30^e jour, le principal groupe étudié a été sacrifié, tandis qu'on laissait un autre groupe récupérer (groupe de récupération) pendant 4 semaines après la dernière injection. Les souris ont été examinées au moins une fois par jour afin de déceler des signes cliniques liés au traitement. Le poids corporel et la consommation d'aliments ont été notés une fois par semaine. Sous anesthésie légère à l'éther, des échantillons sanguins (0,3 mL) ont été prélevés dans le plexus veineux rétro-orbital de souris du groupe principal (30^e jour) et du groupe de récupération (30^e et 57^e jours) sélectionnées en vue des analyses hématologiques, du bilan biochimique clinique et de l'étude de l'immunogénicité.

Aucun signe clinique de toxicité ni altération du comportement liés au traitement n'ont été observés. 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 pour injection dans les sérums regroupés, l'administration hebdomadaire de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg d'adalimumab pour injection par voie i.v. aux souris pendant 4 semaines se traduit par l'élévation de la C_{max} et des valeurs de l'ASC (C_{max} : 1 193, 1 528, 4 231 mcg/mL chez les mâles, 794, 2 069, 5 028 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^e jour après la première administration, la formation d'AMAH a été observée en quantité significative chez les souris des deux sexes dans tous les groupes traités. Le titre des AMAH a augmenté avec l'administration des doses suivantes. Des différences significatives ont été relevées entre les groupes qui recevaient les doses de 32,0 et 70,9 mg/kg ($p < 0,01$) et entre les groupes traités à raison de 32,0 et 157,2 mg/kg ($p < 0,01$), mais pas entre les groupes qui recevaient respectivement les 2 plus fortes doses ($p > 0,05$). Cette observation indique que des AMAH ont été détectés 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)

Le pouvoir toxique de l'adalimumab pour injection a été évalué 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 pour injection (lot AFP603) à raison de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg par injection i.v. (veine saphène interne de la patte postérieure droite ou gauche). L'adalimumab pour injection et l'excipient ont été injectés une fois par semaine à 5 reprises, les 1^{er}, 8^e, 15^e, 22^e et 29^e jours.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique, la C_{max} plasmatique et l'ASC relatives à l'adalimumab pour injection 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

*Pr*HADLIMA[®] (adalimumab)

*Pr*HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

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. Un tel changement n'a pas été observé dans les follicules des ganglions lymphatiques. Tous ces changements étaient très subtils et généralement réversibles. Ils ont donc été considérés comme liés aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab pour injection 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)

Une étude de 39 semaines a été menée afin d'évaluer le pouvoir toxique de l'adalimumab pour injection 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 pour injection à raison de 32, 82,9 ou 214,8 mg/kg par injection i.v. hebdomadaire dans la veine saphène interne, pendant 39 semaines (40 injections en tout).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités et témoin quant aux signes cliniques de toxicité, au comportement ou à la consommation d'aliments pendant le traitement et la période de récupération. Le poids corporel des animaux traités à raison de 32 et 82,9 mg/kg se comparait à celui des animaux témoins. L'administration de la plus forte dose s'est traduite par une légère baisse passagère du poids corporel à la 4^e semaine de l'essai, mais les animaux avaient repris tout le poids perdu à partir de la 6^e semaine. Le poids des femelles qui avaient reçu cette même dose a baissé un peu à partir de la 2^e semaine. Les différences de poids observées entre ces animaux et les animaux témoins n'atteignaient pas le seuil de signification ($p \leq 0,01$) et la perte de poids se situait dans la fourchette normale de fluctuation.

L'examen des complexes immuns a révélé une diminution de l'expression antigénique des IgG et des IgM par les cellules dendritiques des follicules de la rate chez tous les singes traités. Par ailleurs, le nombre de cellules dendritiques avait diminué et celles-ci formaient un réseau moins dense que normalement. Parallèlement, la numération des plasmocytes porteurs d'IgG ou d'IgM avait légèrement augmenté dans tous les compartiments de la rate. Ces changements ont été considérés comme liés aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab pour injection 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 pour injection 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 $2\,731 \pm 467$, $6\,527 \pm 2\,450$ et $13\,563 \pm 1\,740$ 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,

^{Pr}HADLIMA[®] (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA[®] PushTouch[®] (adalimumab)

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 pour injection 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 pour injection (AAA) chez plusieurs des singes traités à raison de 32 mg/kg ou plus. L'adalimumab pour injection 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 pour injection était indétectable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

Mutagenicité et cancérogénicité

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

Génotoxicité *in vitro*

Le pouvoir mutagène de l'adalimumab pour injection a été étudié 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. Les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium* et la souche WP2 uvrA d'*E. coli* ont été utilisées. La concentration d'adalimumab pour injection (lot AF601 « Ex-pool ») s'élevait à 0, 20, 100, 500, 2 500 et 5 000 mcg par boîte de Pétri, 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 avec 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 Pétri qui contenaient l'adalimumab pour injection à ceux qui contenaient l'excipient témoin, aucun effet bactériotoxique n'a été observé, comme la réduction de la croissance de fond des souches His⁻ ou Trp⁻ et la baisse du nombre de révertants His⁺ ou Trp⁺. Le nombre de colonies mutantes n'a pas augmenté, peu importe les conditions expérimentales imposées aux souches de bactéries exposées au produit testé, tandis que la réaction attendue a été observée 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 pour injection n'est pas mutagène.

Génotoxicité *in vivo*

Le pouvoir clastogène et antiméiotique de l'adalimumab pour injection administré en dose unique par voie i.v. a été étudié en réalisant le test du micronoyau *in vivo* sur des souris NMRI. Les souris ont été réparties aléatoirement dans les 8 groupes suivants : 2 groupes témoins (excipient; 5 mâles et 5 femelles par groupe), 4 groupes expérimentaux (5 mâles et 5 femelles par groupe) et 2 groupes témoins positifs (5 mâles et 5 femelles par groupe). Elles ont reçu par voie i.v. une seule dose de l'excipient témoin (PBS); d'adalimumab pour injection (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.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes exposés à l'adalimumab pour injection 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 pour injection n'a pas d'effet clastogène ou antiméiotique. De plus, l'emploi de l'adalimumab pour injection chez les souris NMRI n'a entraîné aucune inhibition de l'érythropoïèse.

Reproduction et tératologie

Chez la guénon gravide, l'adalimumab pour injection 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 pour injection n'a été observée. La distribution de l'adalimumab dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie d'Humira®, numéro de contrôle : 225872, datée du 19 juin 2019, Corporation AbbVie.

^{Pr}HADLIMA® (adalimumab)

^{Pr}HADLIMA® PushTouch® (adalimumab)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

HADLIMA® (se prononce < HAD-lee-mah >)

Adalimumab pour injection

40 mg/0,8 mL pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)

40 mg/0,4 mL pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)

HADLIMA® PushTouch®

Adalimumab pour injection

40 mg/0,8 mL pour injection sous-cutanée (auto-injecteur)

40 mg/0,4 mL pour injection sous-cutanée (auto-injecteur)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre (ou que votre enfant prenne) **HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®)** 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 (ou de ceux de votre enfant) avec votre professionnel de la santé (ou avec celui de votre enfant) et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®)**.

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 avec **HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®)**. L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, **HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®)** peut causer des effets secondaires graves, dont ceux décrits dans l'encadré ci-dessous.

- **Réactions allergiques :** Si vous avez (ou si votre enfant a) une éruption cutanée sévère, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement avec **HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®)**, appelez votre médecin (ou celui 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 l'adalimumab pour injection. 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 pour injection n'est pas clair.

- **Autres cancers** : Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient l'adalimumab pour injection ou d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu l'adalimumab pour injection ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez votre médecin (ou celui de votre enfant) si vous avez (ou si 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 (ou si votre enfant prend) HADLIMA[®], HADLIMA[®] PushTouch[®] 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 pour injection; 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 (ou si 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 (ou celui de votre enfant) immédiatement. Il se peut que votre médecin (ou celui 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 l'adalimumab pour injection 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 l'adalimumab pour injection 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 (ou si votre enfant présente) des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin (ou celui de votre enfant) sans tarder.

Pourquoi HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) est-il utilisé?

Le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte, de la colite ulcéreuse, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent, du psoriasis ou de l'uvéïte chez l'adulte et l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®).

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés d'au moins deux ans qui doivent recevoir la pleine dose de 40 mg selon leur poids.
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon).
- les adultes ou les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et 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 et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aïne.
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 ou plus (pesant 30 kg ou plus) atteints d'uvéïte non infectieuse chronique et d'une inflammation de l'avant de l'œil.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à ces médicaments, vous recevrez HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) agit-il?

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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. HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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, HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) réduit l'inflammation associée à ces maladies.

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 donc vous aider (ou 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, HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte ou de la colite ulcéreuse (douleurs abdominales et diarrhée).

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les patients adultes et les enfants.

Toutefois, HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) peut vous rendre (ou rendre votre enfant) plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez (ou dont votre enfant souffre) déjà.

Quels sont les ingrédients dans HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®)?

Ingrédient médicamenteux (50 mg/mL et 100 mg/mL) : adalimumab.

Ingrédients non médicamenteux (50 mg/mL) : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, L-histidine, polysorbate 20 et sorbitol.

Ingrédients non médicamenteux (100 mg/mL) : acide succinique, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, eau pour injection, L-histidine, mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 20 et succinate sodique dibasique.

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Auto-injecteur de 1 mL à usage unique, contenant 40 mg d'adalimumab pour injection dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) ou dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Seringue de verre de 1 mL préremplie et à usage unique, contenant 40 mg d'adalimumab pour injection dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) ou dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL).

Aucune des composantes de l'emballage ne contient de latex.

Ne prenez pas HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) si :

Vous ne devez pas (ou votre enfant ne doit pas) prendre HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) (voir la section « **Quels sont les ingrédients dans HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®)?** »).
- 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) HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé (ou à celui de votre enfant) tous vos problèmes de santé (ou ceux de votre enfant), notamment :

- Si vous souffrez ou avez souffert (ou si 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 (ou exposer votre enfant) au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). Dans le doute, parlez-en à votre médecin (ou à celui de votre enfant).
- Si vous présentez (ou si votre enfant présente) des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peuvent vous rendre (ou rendre votre enfant) plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons).
- Si vous présentez (ou si votre enfant présente) des antécédents de tuberculose, ou si vous avez (ou 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 (ou celui de votre enfant) immédiatement. Votre médecin (ou celui de votre enfant) devra vous examiner (ou examiner votre enfant) et réaliser un test cutané.
- Si vous avez (ou si 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 (ou si votre enfant prend) HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé (ou que votre enfant a déjà résidé ou voyagé) dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin (ou à celui de votre enfant).
- Si vous avez (ou si votre enfant a) déjà présenté une lésion hépatique ou été infecté par le virus de l'hépatite B, si vous êtes (ou si votre enfant est) à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes d'une telle infection 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 (ou si votre enfant éprouve)

l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin (ou celui de votre enfant). Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).

- Si vous avez (ou si votre enfant a) des engourdissements ou des picotements, si vous avez souffert ou souffrez actuellement (ou si votre enfant a souffert ou souffre actuellement) d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert (ou si votre enfant souffre ou a déjà souffert) d'insuffisance cardiaque.
- Si vous devez (ou si votre enfant doit) subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante.
- Si vous devez (ou si votre enfant doit) recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®), il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices en cours.
- Si vous prenez (ou si 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 (ou votre enfant peut prendre) d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin (ou par celui de votre enfant) ou si le médecin a dit qu'ils pouvaient être pris pendant le traitement avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). Vous devez informer votre médecin (ou celui de votre enfant) de tous les médicaments que vous prenez (ou que votre enfant prend) (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®).
- Si vous prenez (ou si 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.
- Si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir (ou si votre enfant est enceinte ou pourrait le devenir).
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter (ou si votre enfant allaite ou prévoit allaiter).

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

Autres mises en garde à connaître :

Si vous avez (ou si votre enfant a) été traitée avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) administrée pendant la grossesse. Il est important que vous informiez (ou que votre enfant informe) le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez (ou que votre enfant a) utilisé HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) pendant la grossesse, afin qu'il puisse déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé (ou à celui de votre enfant) toute la médication que vous prenez (ou que votre enfant prend), y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) :

Vous ne devez pas (ou votre enfant ne doit pas) prendre HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) avec les produits mentionnés ci-dessous :

- Autres anti-TNF, comme Enbrel®, Remicade®, Cimzia® ou Simponi®.
- Abatacept (Orencia®).
- Anakinra (Kineret®).

Si vous avez (ou si votre enfant a) des questions, parlez-en à votre médecin (ou à celui de votre enfant).

Comment prendre HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) :

HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Dose habituelle :

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

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

Patients âgés de deux ans ou plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Chez les patients dont le poids est de 30 kg ou plus, la dose recommandée d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) est de 40 mg toutes les deux semaines.
- L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

Adultes atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse :

- La dose recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg à la semaine 2, par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg 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 la semaine 2 à raison de deux injections de 40 mg le même jour. La dose recommandée à compter de la semaine 4 (dose d'entretien) est de 40 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints d'hidradénite suppurée :

- La dose initiale recommandée est de 160 mg à la semaine 0, suivie d'une dose de 80 mg deux 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 la semaine 2 à raison de deux injections de 40 mg le même jour.
- La dose d'entretien recommandée est de 40 mg toutes les semaines, à compter de la quatrième semaine après l'administration de la dose initiale.

Adultes atteints de psoriasis ou d'uvéite :

- La dose initiale recommandée est de 80 mg à la semaine 0 et elle est suivie, une semaine plus tard, d'une dose de 40 mg qui sera administrée toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. La première dose, qui est de 80 mg, peut être administrée à raison de deux injections de 40 mg.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus, atteints d'hidradénite suppurée :

- La dose initiale recommandée est de 80 mg par injection sous-cutanée; elle est suivie, une semaine plus tard, d'une dose de 40 mg qui sera administrée toutes les deux semaines. Selon votre réponse ou la réponse de votre enfant au traitement, il se peut que le médecin augmente la dose en la faisant passer à 40 mg chaque semaine.

Enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'uvéite :

- Chez l'enfant pesant 30 kg ou plus, la dose habituelle d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®) est de 40 mg toutes les 2 semaines, en association avec le méthotrexate. Il se peut que le médecin de votre enfant lui prescrive aussi une dose initiale de 80 mg à administrer une semaine avant le début de la prise de la dose habituelle.
- L'auto-injecteur et la seringue préremplie ne sont pas conçus pour administrer une partie de la pleine dose de 40 mg et ne doivent pas être utilisés chez les enfants qui doivent recevoir une dose inférieure à 40 mg.

Surdosage :

Si vous prenez (ou si votre enfant prend) accidentellement HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) plus souvent que prescrit, communiquez immédiatement avec votre médecin, le médecin de votre enfant ou le centre antipoison de votre région.

Si vous pensez que vous avez (ou que votre enfant a) pris trop d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®), contactez immédiatement votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant), le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez (ou si votre enfant oublie) une injection d'HADLIMA® (ou d'HADLIMA® PushTouch®), la dose doit être administrée dès que l'oubli est constaté. La dose suivante doit être administrée conformément à l'horaire d'injection habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HADLIMA® (ou à HADLIMA® PushTouch®)?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez (ou que votre enfant pourrait) ressentir lorsque vous prenez (ou lorsque votre enfant prend) HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®). Si vous ressentez (ou si votre enfant ressent) des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant). Veuillez également consulter la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Comme tous les médicaments, HADLIMA® (ou HADLIMA® PushTouch®) 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 (ou si votre enfant remarque) un des effets suivants, informez-en immédiatement votre médecin ou le sien :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autre signe de réaction allergique
- enflure du visage, des mains ou 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 (ou si votre enfant remarque) un des effets suivants, informez-en votre médecin ou le sien 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 / effet	Consultez le médecin ou le pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec le médecin ou le pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	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		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez le médecin ou le pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec le médecin ou le pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Douleur abdominale	√		
RARE			
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		√	√
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleurs à l'abdomen, fatigue)		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes (ou empêchant votre enfant de vaquer aux siennes), parlez-en à votre professionnel de la santé (ou à celui de votre enfant).

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez (ou si votre enfant a) des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes (ou dont 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 document intitulé **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**. Si vous avez (ou si votre enfant a) des inquiétudes au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre (ou remettre à votre enfant) de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Vous ne devez pas (ou votre enfant ne doit pas) prendre ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Vous ne devez pas (ou votre enfant ne doit pas) partager ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-844-820-5468.

Déclaration des effets secondaires

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

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

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

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

Entreposage :

Conserver le produit au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine jusqu'à l'administration. **NE PAS CONGELER HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®].** Garder HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] à l'abri de la lumière. Au réfrigérateur, HADLIMA[®] et HADLIMA[®] PushTouch[®] restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'auto-injecteur ou la seringue préremplie. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

Au besoin, par exemple, lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,8 mL à la température ambiante (température maximale de 25 °C ou 77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 28 jours.

Une fois que vous avez sorti HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,8 mL du réfrigérateur pour l'entreposer à la température ambiante, vous devez l'utiliser dans les 28 jours, même si vous avez remis le produit au réfrigérateur. Vous devez jeter HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,8 mL s'il n'a pas été utilisé à l'intérieur de cette période de 28 jours. Il est recommandé de prendre note de la date à laquelle vous avez sorti HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,8 mL du réfrigérateur pour la première fois. Attention de ne pas laisser tomber ou écraser le produit, car il renferme une seringue de verre.

Au besoin, par exemple, lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,4 mL à la température ambiante (température maximale de 25 °C ou 77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 31 jours.

Une fois que vous avez sorti HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,4 mL du réfrigérateur pour l'entreposer à la température ambiante, vous devez l'utiliser dans les 31 jours, même si vous avez remis le produit au réfrigérateur. Vous devez jeter HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,4 mL s'il n'a pas été utilisé à l'intérieur de cette période de 31 jours. Il est recommandé de prendre note de la date à laquelle vous avez sorti HADLIMA[®] ou HADLIMA[®] PushTouch[®] à 40 mg/0,4 mL du réfrigérateur pour la première fois. Attention de ne pas laisser tomber ou écraser le produit, car il renferme une seringue de verre.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'HADLIMA[®] (ou d'HADLIMA[®] PushTouch[®]) :

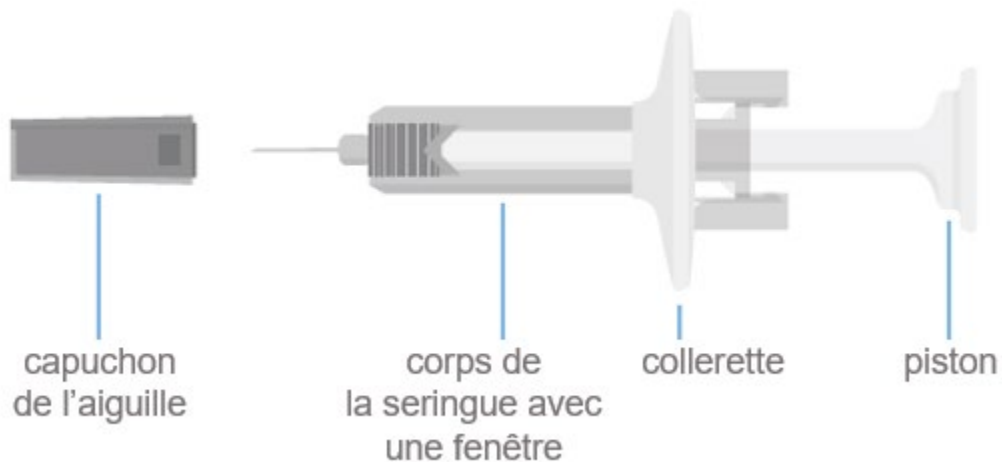
- Communiquer avec votre professionnel de la santé (ou avec celui de votre enfant).

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du distributeur du produit au Canada (Organon Canada Inc.) au www.organon.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Mode d'emploi :

Veuillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une dose d'HADLIMA® à l'aide d'une seringue préremplie à usage unique de 40 mg/0,8 mL ou de 40 mg/0,4 mL ou une dose d'HADLIMA® PushTouch® à l'aide d'un auto-injecteur à usage unique de 40 mg/0,8 mL ou de 40 mg/0,4 mL.

Votre seringue préremplie (40 mg/0,8 mL) :



Étape 1 : Rassemblez le matériel

- Posez la seringue et les sachets de tampons imbibés d'alcool non ouverts sur une surface propre et sèche.
- N'oubliez pas de vous laver les mains!
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 2 : Attendez de 15 à 30 minutes

- Attendez de 15 à 30 minutes pour que la seringue se réchauffe à la température ambiante, ce qui aide à diminuer la douleur pendant l'injection.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 3 : Vérifiez le médicament et la date

- Assurez-vous que le médicament est limpide, exempt de particules et incolore et que le médicament n'est pas périmé.
- Vous pourriez observer une bulle d'air, ce qui est normal. Il n'est pas nécessaire de l'enlever.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



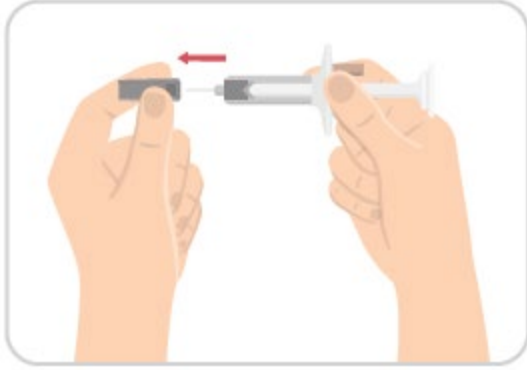
Étape 4 : Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau

- Choisissez un point d'injection sur votre corps. L'abdomen et les cuisses sont les endroits à privilégier.
- Frottez la peau au point d'injection avec un tampon de coton imbibé d'alcool.
- Évitez de choisir un endroit où la peau est sensible ou couverte d'un bleu, où il y a une cicatrice ou encore dans une plaque rouge ou squameuse.



Étape 5 : Enlevez le capuchon de l'aiguille

- Retirez soigneusement le capuchon de l'aiguille.



Étape 6 : Insérez l'aiguille dans la peau pincée

- Pincez délicatement votre peau et insérez complètement l'aiguille.



Étape 7 : Enfoncez le piston jusqu'au fond

- Poussez sur le piston jusqu'à ce qu'il s'enfonce complètement dans la seringue.
- Ensuite, retirez votre pouce du piston pour que l'aiguille se rétracte dans le corps de la seringue.

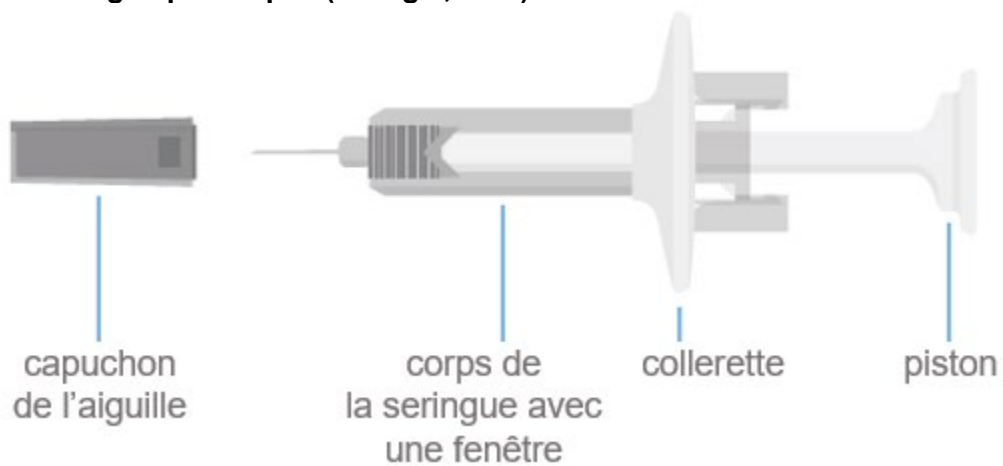


Étape 8 : Retirez la seringue et jetez-la

- Éloignez la seringue de votre peau.
- Assurez-vous que l'aiguille s'est bel et bien rétractée et jetez la seringue dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.



Votre seringue préremplie (40 mg/0,4 mL) :



Étape 1 : Rassemblez le matériel

- Posez la seringue et les sachets de tampons imbibés d'alcool non ouverts sur une surface propre et sèche.
- N'oubliez pas de vous laver les mains!
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 2 : Attendez de 15 à 30 minutes

- Attendez de 15 à 30 minutes pour que la seringue se réchauffe à la température ambiante, ce qui aide à diminuer la douleur pendant l'injection.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 3 : Vérifiez le médicament et la date

- Assurez-vous que le médicament est limpide, exempt de particules et incolore et que le médicament n'est pas périmé.
- Vous pourriez observer une bulle d'air, ce qui est normal. Il n'est pas nécessaire de l'enlever.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



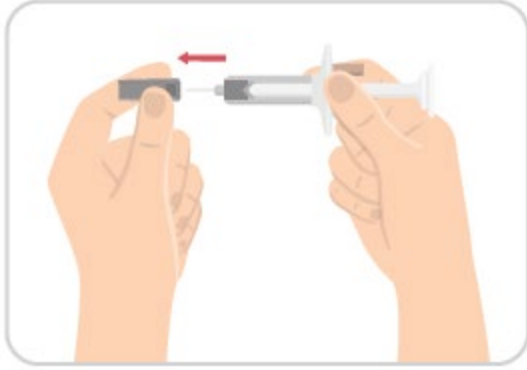
Étape 4 : Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau

- Choisissez un point d'injection sur votre corps. L'abdomen et les cuisses sont les endroits à privilégier.
- Frottez la peau au point d'injection avec un tampon de coton imbibé d'alcool.
- Évitez de choisir un endroit où la peau est sensible ou couverte d'un bleu, où il y a une cicatrice ou encore dans une plaque rouge ou squameuse



Étape 5 : Enlevez le capuchon de l'aiguille

- Retirez soigneusement le capuchon de l'aiguille.



Étape 6 : Insérez l'aiguille dans la peau pincée

- Pincez délicatement votre peau et insérez complètement l'aiguille.



Étape 7 : Enfoncez le piston jusqu'au fond

- Poussez sur le piston jusqu'à ce qu'il s'enfonce complètement dans la seringue.
- Ensuite, retirez votre pouce du piston pour que l'aiguille se rétracte dans le corps de la seringue.



Étape 8 : Retirez la seringue et jetez-la

- Éloignez la seringue de votre peau.

- Assurez-vous que l'aiguille s'est bel et bien rétractée et jetez la seringue dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.



Votre auto-injecteur à dose unique (40 mg/0,8 mL) :

- Votre auto-injecteur ne comporte aucun bouton!
- L'aiguille est dissimulée sous la base de l'auto-injecteur (de couleur verte). Quand vous appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau, l'injection débutera automatiquement.



Étape 1 : Rassemblez le matériel

- Posez l'auto-injecteur et les sachets de tampons imbibés d'alcool non ouverts sur une surface propre et sèche.
- N'oubliez pas de vous laver les mains!
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



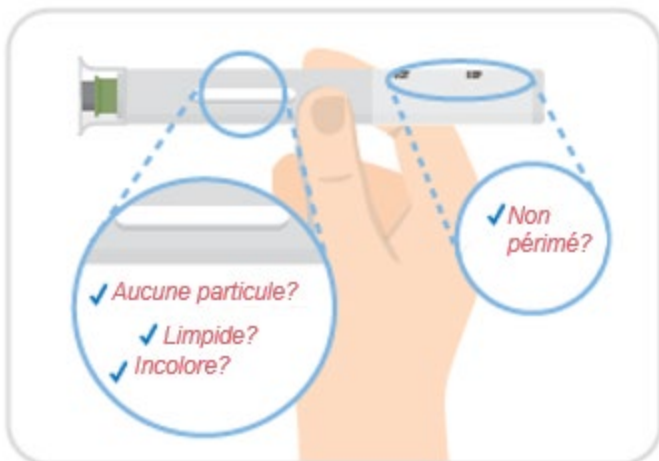
Étape 2 : Attendez de 15 à 30 minutes

- Attendez de 15 à 30 minutes pour que l'auto-injecteur se réchauffe à la température ambiante, ce qui aide à diminuer la douleur pendant l'injection.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 3 : Vérifiez le médicament et la date

- Assurez-vous toujours que le médicament est limpide, exempt de particules et incolore et que le médicament n'est pas périmé.
- Vous pourriez observer une bulle d'air, ce qui est normal.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



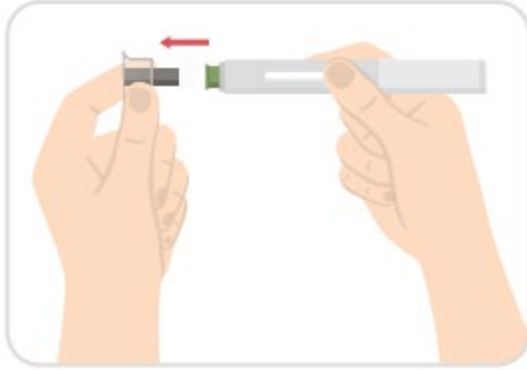
Étape 4 : Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau

- Choisissez un point d'injection sur votre corps.
- L'abdomen et les cuisses sont les endroits à privilégier.
- Frottez la peau au point d'injection avec un tampon de coton imbibé d'alcool.
- Évitez de choisir un endroit où la peau est sensible ou couverte d'un bleu, où il y a une cicatrice ou encore dans une plaque rouge ou squameuse.



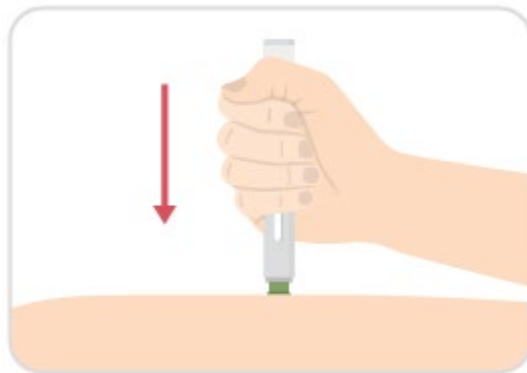
Étape 5 : Enlevez le capuchon transparent de l'aiguille

- Retirez soigneusement le capuchon transparent. Remarquez son centre métallique protégeant l'auto-injecteur.



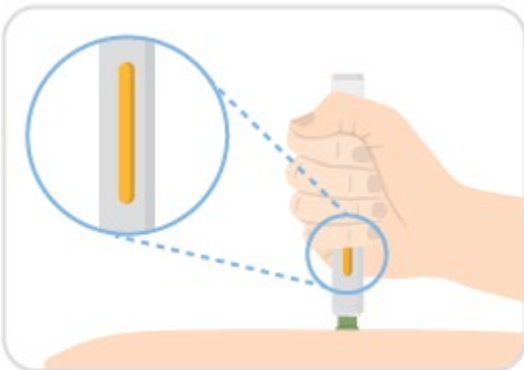
Étape 6 : Placez la base de couleur verte sur la peau, appuyez et maintenez en place

- Placez la base de l'auto-injecteur (de couleur verte) directement sur la peau et appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau pour faire l'injection.
- Quand vous appuyez sur l'auto-injecteur, l'injection commencera.
- Vous pourriez entendre un déclic.



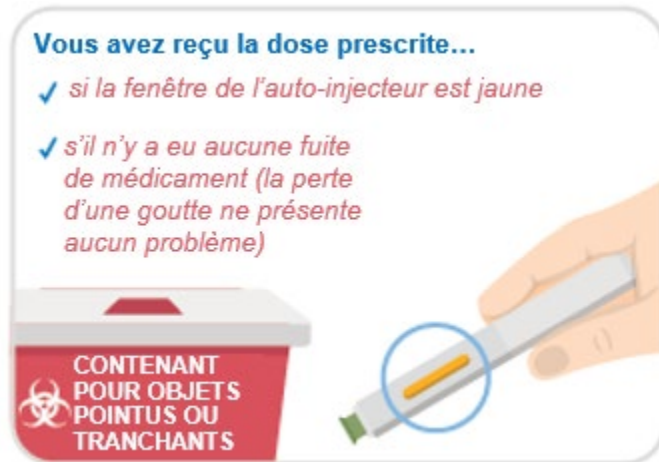
Étape 7 : Maintenez l'auto-injecteur en place

- Maintenez l'auto-injecteur contre la peau jusqu'à ce que l'indicateur jaune remplisse la fenêtre de l'auto-injecteur et cesse de bouger.
- Plusieurs secondes plus tard, vous pourriez entendre un second déclic.



Étape 8 : Assurez-vous que c'est terminé et jetez l'auto-injecteur

- Vérifiez si la fenêtre de l'auto-injecteur est complètement jaune.
- Jetez l'auto-injecteur dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.



Votre auto-injecteur à dose unique (40 mg/0,4 mL) :



- Votre auto-injecteur ne comporte aucun bouton!
- L'aiguille est dissimulée sous la base de l'auto-injecteur (de couleur verte). Quand vous appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau, l'injection débutera automatiquement.

Étape 1 : Rassemblez le matériel

- Posez l'auto-injecteur et les sachets de tampons imbibés d'alcool non ouverts sur une surface propre et sèche.
- N'oubliez pas de vous laver les mains!
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 2 : Attendez de 15 à 30 minutes

- Attendez de 15 à 30 minutes pour que l'auto-injecteur se réchauffe à la température ambiante, ce qui aide à diminuer la douleur pendant l'injection.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



Étape 3 : Vérifiez le médicament et la date

- Assurez-vous toujours que le médicament est limpide, exempt de particules et incolore et que le médicament n'est pas périmé.
- Vous pourriez observer une bulle d'air, ce qui est normal.
- N'enlevez toujours pas le capuchon!



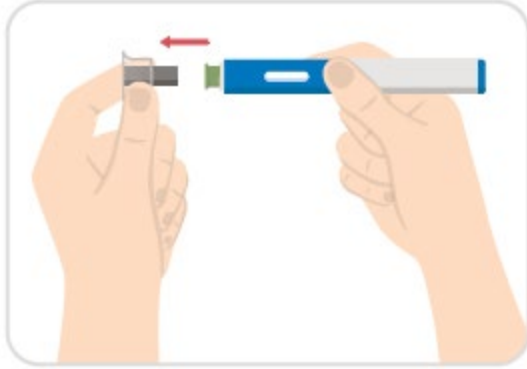
Étape 4 : Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau

- Choisissez un point d'injection sur votre corps.
- L'abdomen et les cuisses sont les endroits à privilégier.
- Frottez la peau au point d'injection avec un tampon de coton imbibé d'alcool.
- Évitez de choisir un endroit où la peau est sensible ou couverte d'un bleu, où il y a une cicatrice ou encore dans une plaque rouge ou squameuse.



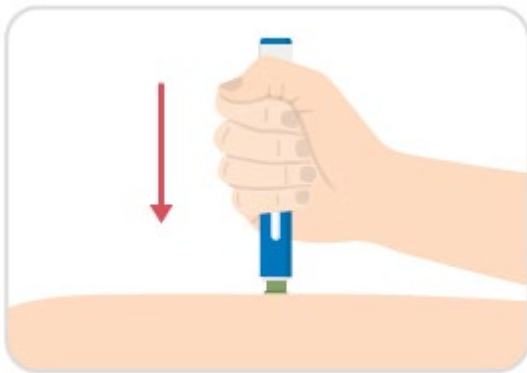
Étape 5 : Enlevez le capuchon transparent de l'aiguille

- Retirez soigneusement le capuchon transparent. Remarquez son centre métallique protégeant l'auto-injecteur.



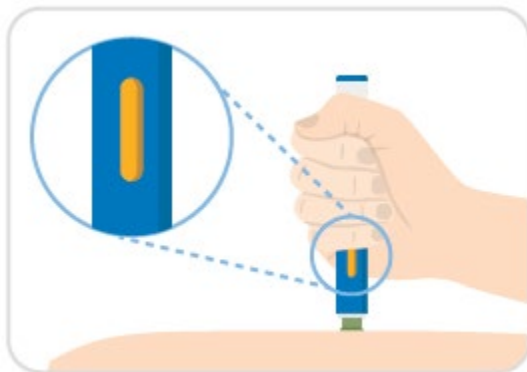
Étape 6 : Placez la base de couleur verte sur la peau, appuyez et maintenez en place

- Placez la base de l'auto-injecteur (de couleur verte) directement sur la peau et appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau pour faire l'injection.
- Quand vous appuyerez sur l'auto-injecteur, l'injection commencera.
- Vous pourriez entendre un déclic.



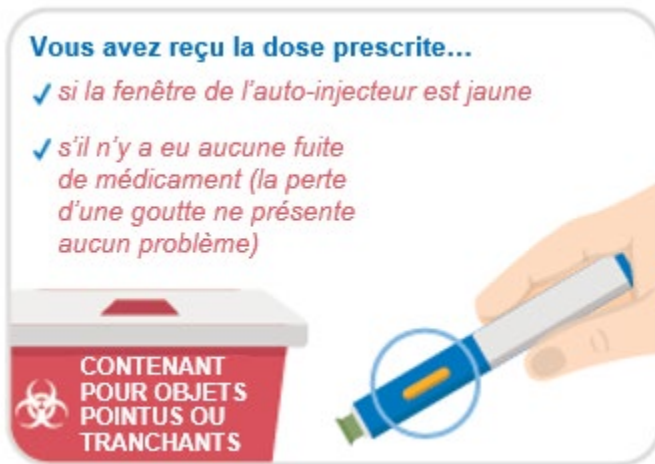
Étape 7 : Maintenez l'auto-injecteur en place

- Maintenez l'auto-injecteur contre la peau jusqu'à ce que l'indicateur jaune remplisse la fenêtre de l'auto-injecteur et cesse de bouger.
- Plusieurs secondes plus tard, vous pourriez entendre un second déclic.



Étape 8 : Assurez-vous que c'est terminé et jetez l'auto-injecteur

- Vérifiez si la fenêtre de l'auto-injecteur est complètement jaune.
- Jetez l'auto-injecteur dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.



Le présent dépliant a été rédigé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : 2022-12-14

Humira, Enbrel, Remicade, Cimzia, Simponi, Orencia et Kineret sont des marques de commerce qui appartiennent à leurs propriétaires respectifs.